

ANNÉE 1935

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

WALDMANN Joseph

Né le 17 Mars 1910, à Cernauti (Roumanie)

N° 31

Étude du Principe actif du Genêt à Balai appliqué à la Crise Nitritoïde

Président : M. LÉPER, Professeur

ÉTAMPES
IMPRIMERIE DAUSSE

1935

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

WALDMANN Joseph

Né le 17 Mars 1910, à Cernauti (Roumanie)

Étude du Principe actif du Genêt à Balai appliqué à la Crise Nitritoïde

Président : M. LÉPER, Professeur

ÉTAMPES
IMPRIMERIE DAUSSE

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	N....
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÈGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GAILLIARD ... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU .. Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LACOMME ... Obstétrique.
 LANTUEJOUL . Obstétrique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH ... Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÈGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT .. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE .		BROCQ	
AUBERTIN ...		CADENAT	
BRULE		GATELLIER ..	
CHABROL		HEITZ-BOYER.....	
CHIRAY		MOCQUOT	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUÉNU	
HARVIER		SCHWARTZ ..	
LIAN		VELTER	
Pasteur VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER ...	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

Témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME,

A MES BEAUX-PARENTS.

Meis et amicis:

A MON MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

*Professeur de la Chaire de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital de la Pitié.*

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse
et profonde gratitude.

A MON MAITRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR BUSQUET,

*Professeur Agrégé de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Paris.*

Qui nous a inspiré et guidé dans ce travail, nous le prions de trouver ici, l'expression de notre vive gratitude et l'hommage de notre profonde reconnaissance.

Nous prions aussi M. Ch. VISCHNIAC,
qui a largement contribué à ce travail,
d'accepter ici l'hommage
de notre reconnaissance.

A MON MAITRE,
MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Cette thèse a été faite dans son service.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour son accueil bienveillant et les facilités de travail qu'il nous a données.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur FORGUE,

—	VIDAL (<i>in memoriam</i>),
—	LEREBOULLET,
—	LEMIÈRE,
—	GUILAIN,
—	LEMAITRE,
—	MARION,
—	CLERC,
—	CLAUDE,
—	TERRIEN.

Médecins des Hôpitaux :

—	LOUSTE (<i>in memoriam</i>),
—	MILIAN,
—	DEVRAIGNE.

Introduction

Même de nos jours, la crise nitritoïde est loin d'être un accident exceptionnel, au cours d'un traitement par le novarsénobenzol, et les cas mortels signalés incitent les thérapeutes à chercher des médications préventives de cette crise. Le présent travail se rapporte à ce genre de recherches.

Les divers auteurs, d'après leur théorie pathogénique de la crise nitritoïde, ont proposé de résoudre le problème par des solutions très différentes.

MM. Ravaut employait l'hyposulfite de soude. Mais M. Chenisse faisait remarquer que l'action de l'hyposulfite de soude est très manifeste à l'égard des érythrodermies arsenicales et des accidents hépatiques, mais peu efficace sur les crises nitritoïdes.

MM. Sicard et Paraf ont proposé dans ce but le Carbonate de Soude, MM. Stockes et Busman l'atropine à la dose de 0 gr. 0012, partant d'une idée très juste que la plupart des accidents sont dûs à l'excitation du parasympathique.

M. Kopaczewski, pour éviter le choc par le Novar, employait l'éther à la dose de 4 ctgr., mélangé à la solution faite avec le novarsénobenzol, ou bien faisait dissoudre ce dernier dans une solution de saccharose de 20 %, ou bien injectait 10 minutes avant l'injection de Novar 3 cm³ d'éther par voie sous-cutanée, ou encore 30 minutes avant l'injection de Novar, 3 cm³ d'huile camphrée, laissant au médecin le choix du procédé.

Par toutes ces méthodes, des résultats certains n'ont pas été obtenus et surtout pas des résultats constants.

Enfin, M. MILIAN préconisait l'emploi de l'Adrénaline à 1 p. 1.000 en injections sous-cutanées ou intra-musculaires à la dose de 1 à 3 milligrammes, ou même intra-veineuses à la dose de 1/10 de milligramme, qui s'est révélée comme un médicament de premier ordre au point de vue curatif, car l'administration de l'Adrénaline a, sur les autres méthodes, ce grand avantage de correspondre à une indication physiologique et par conséquent thérapeutique.

Mais, employée préventivement par la bouche contre la crise nitritoïde, elle ne paraît pas agir; comme MM. Dorlen-court, Leredde et Drouet le font remarquer, l'Adrénaline est détruite par le suc gastrique et son administration par voie digestive est très peu efficace.

Nous avons observé un très grand nombre de malades sur lesquels l'injection de Novar, malgré l'administration préalable de doses importantes d'Adrénaline, a donné lieu à des accidents et des signes d'intolérance.

Nous pensons qu'il y aura avantage à remplacer l'Adrénaline par une nouvelle préparation : le principe vaso-constricteur du Genêt à balai, découvert en 1922 par MM. Busquet et Vischniac, qui possède le même pouvoir physiologique et thérapeutique que l'Adrénaline, et qui, de plus, est actif par voie buccale.

Dans ce travail, nous nous efforcerons de démontrer le rôle de ce principe dans son action préventive de la crise nitritoïde et dans la thérapeutique des intolérances au Novar qui rendent quelquefois si difficile la continuité du traitement.

Dans la première partie de ce travail, après un historique rapide, nous exposerons tout d'abord les méthodes de recherches, la préparation, la nature chimique de la solution, puis toutes les expériences physiologiques qui s'y rattachent. La deuxième partie sera consacrée à l'étude de la crise nitritoïde, sa pathogénie, sa thérapeutique, l'action du principe actif du Genêt dans la crise nitritoïde. Nous finirons par l'exposé de nos observations.

PREMIERE PARTIE

Étude du Principe Vaso-Constricteur du Genêt à Balai

I. HISTORIQUE.

Depuis longtemps, le Genêt à balai, plante très répandue dans notre climat, a attiré l'attention des savants.

Stenhouse, le premier, a fait des études chimiques très complexes sur le Genêt à balai et a découvert son principal alcaloïde, la Spartéine employé pour son effet toni-cardiaque, et une flavone, la scoparine, à laquelle on attribue l'action diurétique du Genêt. Ensuite, M. Valeur a retiré des eaux mères de la fabrication de la Spartéine deux autres alcaloïdes, la saro-thamnine et la génistéïne. Mais aucun de ces alcaloïdes ne paraît agir comme vaso-constricteur.

II. MÉTHODE DE RECHERCHE.

En 1918, MM. Busquet et Vischniac se sont occupés également de l'étude du Genêt. En employant une méthode qui dans des cas semblables leur a donné des résultats satisfaisants, ils ont pu mettre en évidence les nouvelles propriétés du Genêt à balai.

Cette méthode consiste à déterminer l'action physiologique des principes actifs d'une plante et de la comparer avec l'action physiologique de la plante entière. Au cas où les deux actions ne sont pas identiques et où dans les essais avec la plante entière il y a un phénomène de plus, on peut conclure qu'il existe un ou des principes actifs inconnus qui restent à déterminer. Les essais physiologiques qualitatifs orientent l'étude chimique de la plante dans un sens ou dans un autre et permettent de localiser le principe cherché dans telle ou telle partie du traitement.

Pratiquement, les résultats ne sont pas toujours aussi nets, car il n'est pas toujours possible d'isoler ou d'obtenir à un état suffisamment pur les principes actifs pour pouvoir déterminer leur nature chimique.

Néanmoins, c'est par cette méthode que MM. Busquet et Vischniac ont réussi à déterminer, dans le Genêt, la présence d'un principe vaso-constricteur très actif, tandis que les autres principes déjà nommés, soit séparément, soit mélangés dans les mêmes proportions que dans la plante, n'ont aucun pouvoir vaso-constricteur.

III. PRÉPARATION.

(1) La partie aérienne du Genêt est récoltée au moment de la pleine floraison et desséchée dans un courant d'air chaud, ne dépassant pas 40°. La tige privée de ses fleurs et concassée, est épuisée par du chloroforme et ensuite par l'éther et exposée à un courant d'air pour éliminer les dernières traces du solvant. On pulvérise de nouveau la plante, de manière à la transformer en une poudre impalpable, et on l'épuise à l'eau dans un appareil genre Soxhlet. On suit la marche de l'épuisement par des essais physiologiques fréquents et on l'arrête lorsque la vapeur d'eau n'entraîne pratiquement plus de principes actifs. Le li-

(1) Busquet et Vischniac, loc. cit.

quide recueilli est concentré dans le vide (à 10 ou 15 cm. de pression environ) pour obtenir une préparation suffisamment chargée en substance vaso-constrictive. Les résultats de ce traitement varient énormément d'une préparation à l'autre pour des raisons non déterminées.

Le contrôle physiologique de la préparation est donc rigoureusement indispensable.

Les auteurs ont adopté pour leurs essais une préparation dont le seuil de la réaction est de 0 gr. 01 par kilogramme d'animal. Cette préparation, riche en principe actif permet ensuite d'étudier la nature et les modalités d'action de ces principes ainsi que sa grandeur par comparaison avec d'autres produits vaso-constricteurs dont l'effet est bien connu.

La préparation se présente sous l'aspect d'un liquide brun.

IV. NATURE CHIMIQUE.

MM. Busquet et Vischniac, malgré leurs efforts pour déterminer la nature chimique du principe actif du Genêt à balai, ne sont pas arrivés à un résultat net. Ils ont fait les essais suivants :

1° Les tiges du Genêt sont finement concassées et humectées d'ammoniaque. La poudre est épuisée ensuite par un mélange de quatre parties d'éther et une partie de chloroforme. Le liquide éthérochloroformique est agité avec l'acide chlorhydrique à 2 %. On dessèche la solution chlorhydrique sur l'acide sulfurique d'abord puis par la chaux vive. Le résidu des chlorhydrates est dissout dans l'eau et soumis aux essais physiologiques. Ce mélange d'alcaloïdes ne possède pas d'action appréciable sur le système veineux. Donc, le principe actif n'est pas un alcaloïde.

2° On épuise la poudre de Genêt par : a) l'éther acétique anhydre; b) l'éther acétique hydraté; c) par le même éther additionné de 10 % d'acétone. Tous ces extraits se montrent physiologiquement inactifs; donc, le principe actif n'est pas un glucoside.

3° On hydrolyse la poudre de Genêt, mise en suspension dans une solution d'acide sulfurique à 3 % en la chauffant au bain-marie bouillant. Le liquide aqueux est épuisé par l'éther puis par le chloroforme. Après séparation, on soumet le résidu aux essais physiologiques. Le principe actif y est absent. Par conséquent, il ne s'agit pas d'un produit de dédoublement des glucosides.

Tout dernièrement, deux auteurs allemands : H. Schmal-fuss et Heider, ont abordé l'étude chimique du Genêt à un autre point de vue. Etudiant les causes de noircissement de certaines plantes coupées, ils ont constaté que ce phénomène était dû à la présence de composés oxybenzéniques, lesquels, sous l'influence de l'oxygène de l'air prennent une coloration foncée. En ce qui concerne le Genêt, les auteurs ont envisagé la possibilité de rattacher le noircissement à l'existence d'un produit du groupe adrénalinique. Après de laborieuses recherches, ces auteurs ont mis en évidence dans les gousses de la plante, la tyramine et l'oxytyramine et ils ont attribué la coloration foncée de la gousse morte à ces composés oxyaminobenzéniques. Dès lors, la question s'est posée de savoir si cette amine était le principe actif du Genêt.

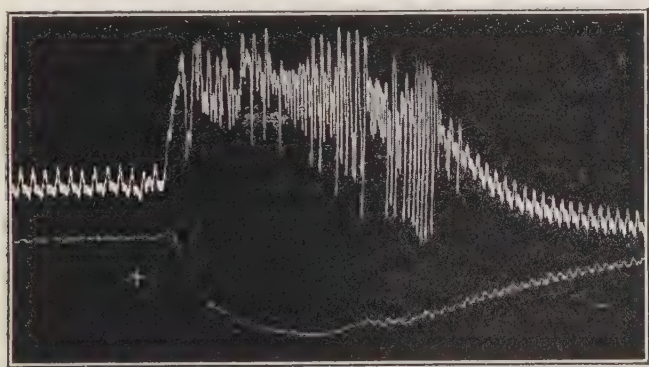
Pour résoudre ce problème, MM. Busquet et Vischniac ont cherché à reproduire avec la tyramine les réactions caractéristiques communes à l'Adrénaline et au principe actif du Genêt, réactions physiologiques que nous rapporterons plus loin.

Il résulte de ces expériences que l'effet pharmacodynamique de la tyramine n'est pas superposable à celui de la préparation active du Genêt. Si les deux produits ont le caractère commun d'élever la pression artérielle, ils diffèrent sous beaucoup d'autres rapports. Il faut donc admettre que le Genêt contient en dehors de la tyramine, une substance qui lui confère ses propriétés adrénaliniques.

On peut émettre également une autre hypothèse aussi plausible. Dans la plante, la tyramine ne se trouve comme telle, mais sous forme d'un dérivé peu stable, possédant les propriétés de l'Adrénaline, et qui, au cours des manipulations assez brutales de son extraction aboutit à la tyramine.

V. ETUDE PHYSIOLOGIQUE.

Pour démontrer la grandeur d'action du Genêt à balai, en toute objectivité, nous avons eu recours aux essais sur le chien qui se prête à l'étude en question, car il répond régulièrement aux excitations adrénaliniques et, en outre, les réactions restent constantes comme grandeur et comme modalité dans la série des essais. Ceci permet des études comparatives sur le même animal, de différentes préparations vaso-constrictives. On a ainsi l'avantage de ne pas changer de réactif au cours des essais et d'obtenir des résultats comparables.



(Tracé N° 1)

Première ligne : *Pression carotidienne chez le chien.*

Deuxième ligne : *Variations volumétriques du rein.*

En +, *injection intra-veineuse de principe actif.*

Action sur les Artères. — Tout d'abord, chez un chien chloralósé, on prend simultanément le tracé de la pression artérielle et celui des variations volumétriques du rein (tracé 1). On injecte par voie intra-veineuse et par kilogramme d'animal une quantité de solution correspondant à 0 gr. 01 de plante; on constate une hausse considérable de la pression artérielle concomitante d'une diminution volumétrique du rein. Il s'agit donc là

d'une vaso-constriction générale. Ces résultats s'obtiennent également en administrant la préparation par voie sous-cutanée, mais à une dose quinze fois plus élevée.

Nous avons inscrit le tracé de la tension artérielle après administration du principe actif *per os*; l'allure du tracé a été identique à condition d'élever la dose du principe actif du Genêt.

Comme nous venons de le dire, le seuil de la réaction vaso-constrictive est obtenu avec une dose de notre préparation correspondant à 0 gr. 01 de plante par kilogramme d'animal. Pour obtenir le même effet il faut 0 gr. 01 à 0 gr. 015 de tissu surrénal en poudre ou 0 gr. 05 d'ergot de seigle. Le Genêt possède donc un pouvoir vaso-constricteur du moins égal à celui d'extrait surrénal et cinq fois plus fort que celui de l'ergot de seigle, deux drogues qui sont vaso-constrictives par excellence.

Nous avons fait les mêmes expériences sur le lapin, mais nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats, car le lapin est beaucoup moins sensible à cette substance que le chien. Même à forte dose, on obtient chez lui que des effets hypertenseurs plutôt fugaces. Le coq, au contraire, se comporte comme le chien.

La vaso-constriction produite par le Genêt se retrouve sur les organes entretenus en survie par une circulation artificielle.

Bien que chez le lapin *in vivo* on ne constate qu'une action passagère, on trouve sur le cœur isolé de cet animal un effet vaso-constricteur net. Si on fait successivement une circulation coronaire de liquide de Ringer Locke normal et ensuite de ce même liquide additionné de la préparation à une dose correspondant à 0 gr. 75 par litre, on constate que, dans ce dernier cas, le débit coronaire se ralentit dans la proportion de 25 %. Les vaisseaux se sont donc contractés sous l'influence de la solution.

D'ailleurs, cette vaso-constriction est telle qu'on peut aisément la constater de visu sur l'oreille du lapin, la crête du coq ou sur la peau de l'homme. Après injection de quelques gouttes du produit en question, les tissus sont absolument exangues à l'endroit injecté et se différencient très nettement des régions voisines où la circulation reste normale.

En ce qui concerne le mécanisme de la réaction vaso-constrictive, l'action locale du Genêt et les expériences faites avec une circulation artificielle suffisent aisément à démontrer que l'effet vaso-constricteur de cette plante est d'origine périphérique.

Action sur les veines. — En dehors des contractions artérielles, le Genêt provoque une énergique constriction des veines, il augmente la tonicité de leurs parois et provoque une élévation de la pression veineuse.

Jusqu'à présent, une action de cette nature ne pouvait être attribuée avec certitude qu'avec trois substances : l'adrénaline, la nicotine et le chlorure de baryum.

Le problème méritait donc de retenir l'attention et d'être étudié à fond. Voici comment nous avons opéré :

Chez un chien chloralosé, on adapte un manomètre à tétrachlorure de carbone (ce liquide s'étant révélé plus commode que l'eau à densité trop faible ou que le mercure à densité trop forte) au bout périphérique de la veine fémorale. On injecte alors dans la veine 25 cm³ de la préparation de Genêt précédemment décrite. Il se produit une élévation de 10 cm³ environ de la branche libre du manomètre; le résultat est d'autant plus intéressant que le Genêt est un vaso-constricteur artériel, et que, toutes choses égales d'ailleurs, il devrait comme tel, faire baisser la pression veineuse. Or, celle-ci subit, au contraire, une ascension notable; le Genêt provoque donc une contraction des veines et non seulement compense la dépression que produirait le rétrécissement artériel, mais encore entraîne une élévation de la pression veineuse qui se manifeste par 10 cm³ d'ascension dans la branche ouverte du manomètre.

Mécanisme de l'action sur le système veineux. — Si, en isolant un membre de toute connexion nerveuse, l'élévation de la pression sous l'influence du Genêt se produit encore, on pourra conclure que le principe actif agit en excitant directement la paroi veineuse. Or, après section du nerf sciatique et crural droit et ligature de l'artère et de la veine iliaque du même côté, l'injection du Genêt dans la veine saphène droite provoque

encore un effet vaso-constricteur. On ne peut expliquer ce résultat que par l'excitation directe des muscles de la paroi veineuse.

Mais cette expérience ne résout qu'un côté du problème. On peut se demander, en effet, si dans les conditions normales le centre nerveux n'intervient pas dans l'effet hyppertenseur veineux. Pour répondre à cette question, nous avons eu recours à une autre série d'expériences. Chez un chien, on ligature l'artère et la veine iliaque primitive du côté droit, on adapte le manomètre au bout périphérique de la veine fémorale du même côté et on injecte le Genêt par la saphène gauche. Dans ces conditions, on constate encore une contraction dans la veine droite. Or, celle-ci n'est reliée fonctionnellement au reste de l'animal que par les nerfs du membre droit.

Il y a donc lieu de conclure que le Genêt injecté à gauche a donné naissance à un réflexe ou qu'il a excité directement les centres nerveux qui ont transmis cette excitation à la veine droite.

Comme contre-expérience on pratique d'un côté l'énervation du membre, la ligature de l'artère et de la veine iliaque primitive et on adapte le manomètre à la veine fémorale. Du côté opposé on injecte le Genêt par la veine Saphène. Le manomètre veineux ne traduit alors aucune dénivellation. Les nerfs sont donc nécessaires pour qu'il se produise dans les conditions expérimentales précédentes une constriction veineuse par l'injection du Genêt du côté opposé.

Il convient de signaler ici que les deux dernières expériences faites par MM. Busquet et Vischniac, en dehors de leur intérêt pharmaco-dynamique, contribuent à établir l'existence d'un centre veineux et des nerfs veino-constricteurs depuis longtemps admise par analogie avec ce qui se passe pour les artères; l'existence du système nerveux constricteur des veines a été établie expérimentalement dans ces dernières années par Jandel, Henderson, Hookes et Donegan. L'analyse de l'action du Genêt sur les veines fournit une preuve nouvelle à la fois simple et nette de la similitude entre l'énervation des veines et celle des artères. Nous concluons donc de cet exposé que l'énergique constriction du Genêt s'exerce : .

- 1° par excitation directe de la paroi veineuse;
- 2° par la mise en jeu d'un mécanisme réflexe.

VI. ANALOGIES PHARMACODYNAMIQUES

DU PRINCIPE VASO-CONSTRICTEUR DU GENÊT ET DE L'ADRÉNALINE.

Le Genêt possède une action vasculaire qui présente des ressemblances frappantes avec celles de l'Adrénaline. Qualitativement on obtient une réaction rappelant en tous points la réaction adrénalinique.

Le tracé artériel dont nous avons montré un spécimen présente dans la première phase de l'hypertension des oscillations qui correspondent à un ralentissement considérable du cœur et des extrasystoles; comme dans les recherches faites avec l'Adrénaline, les grandes oscillations ne se produisent pas chez l'animal préalablement atropiné.

Le principe actif du Genêt ressemble encore à l'Adrénaline au point de vue de la modalité de la réaction qui provoque l'une et l'autre de ces substances chez le chien préalablement traité par l'Yohimbine. Raymond-Hamet a signalé ce fait intéressant, qu'après l'injection de 5/10 de milligramme de Chlorhydrate de Yohimbine par kilogramme d'animal dans la saphène d'un chien chloralosé, l'hypertension adrénalinique est supprimée, la pression peut même tomber brusquement d'environ 6 cm³ de mercure et ne remonte, par la suite, que très lentement à son niveau antérieur.

De même, le principe du Genêt, injecté après une dose de 5/10 de milligramme de chlorhydrate de Yohimbine par kilogramme d'animal, ne produit jamais d'élévation de pression et produit même de l'hypotension accentuée. Cette hypotension permet de conclure que le Genêt comme l'Adrénaline possède deux actions simultanées : l'une vaso-constrictive qui est prédominante, l'autre vaso-dilatatrice beaucoup plus faible.

La solution de Genêt ressemble encore à l'Adrénaline au point de vue du phénomène observé pour la première fois par

A.-G. Lévy et étudié d'une manière détaillée par E. Bardier et Stillmunkès; nous voulons parler de la syncope adrénalino-chloroformique :

Lorsqu'on injecte à un chien chloroformé une dose même faible d'Adrénaline, il s'ensuit un arrêt brusque et définitif du cœur. L'animal meurt foudroyé.

En remplaçant dans cette expérience l'Adrénaline par la solution de Genêt, même à une dose faible totale d'un $1/2$ cm³, l'effet signalé plus haut se produit. On constate d'abord une hausse très passagère de la pression suivie d'une chute brusque avec arrêt du cœur. La syncope respiratoire survient à son tour et la respiration artificielle est incapable de ranimer l'animal.

Une autre ressemblance entre l'Adrénaline et le Genêt a été décrite au point de vue de l'action de ces deux substances sur la spleno-motricité. L. Binet, Cardot et Mlle Fournier ont étudié un effet de la spleno-contraction, se produisant à la fois « in vitro » et « in vivo » sous l'influence du Genêt; ils l'ont identifié avec celui de l'Adrénaline.

Expérience « in vitro » :

1° Un lambeau de parenchyme splénique du chien immergé dans un bain de Locke à 38° ne manifeste aucune contraction spontanée. Le même lambeau immergé dans du liquide de Locke adrénaliné à 0 gr. 002 pour 100 grammes se contracte graduellement pour atteindre son maximum de contraction au bout de quelques minutes. Un résultat identique est obtenu en remplaçant l'Adrénaline par la préparation du Genêt.

2° Immergé d'abord dans la solution de chlorhydrate de Yohimbine et soumis ensuite à l'action de l'Adrénaline, le lambeau de rate ne se contracte plus. De même, l'immersion préalable dans l'Yohimbine empêche la spleno-contraction produite par le Genêt de se réaliser.

Expérience « in vivo » :

L'injection intra-veineuse d'Adrénaline à un chien chloralosé détermine une polyglobulie rapide et durable se manifestant par une élévation du nombre des hématies de 1 à 2 millions par mm³. L'injection préalable de l'Yohimbine empêche l'apparition de la polyglobulie adrénalinique. Le Genêt provoque

de même une polyglobulie considérable, laquelle est enrayée par une injection antérieure d'Yohimbine.

Tout dernièrement, Tournade, Hermann et Sevenet ont signalé l'identité d'action du principe vaso-constricteur du Genêt et de l'Adrénaline sur la glycémie. Le Genêt augmente le taux du sucre du sang de 40 % à 130 %. Cet effet s'observe encore après section des splanchniques et est, par conséquent, d'origine périphérique.

Les mêmes auteurs signalent d'autres ressemblances. Le Genêt, comme l'Adrénaline, augmente le volume du cerveau, inhibe le tonus et les mouvements péristaltiques de l'intestin et provoque de la sécrétion salivaire par excitation des filets sympathiques de la glande sublinguale.

L'injection intra-veineuse d'Adrénaline modère la sécrétion surrénale de cette même hormone. Le principe vaso-constricteur du Genêt agit d'une manière identique. Les auteurs ajoutent que, à leur connaissance, ces deux substances sont les seules capables de provoquer simultanément une vaso-constriction intense et de réduire l'Adrénalino-sécrétion.

Nous tenons à rapporter ici les quelques expériences faites par MM. Busquet et Vischniac pour comparer le principe actif du Genêt à la tyramine et nous démontrerons que le pouvoir adrénalinique du Genêt n'est pas dû à la tyramine.

1° Effet hypertenseur. A un chien choralosé on injecte par voie intra-veineuse 0 gr. 0003 de chlorhydrate de tyramine par kilogramme. On observe une élévation notable de la pression dont les particularités sont tout à fait identiques à celles du Genêt. Au point de vue qualitatif, les effets sont donc de même nature. Cette notion est d'ailleurs classique et il est inutile de s'y appesantir. Mais, une différence apparaît au point de vue quantitatif. Si on se rapporte aux chiffres donnés par MM. H. Schmalfuss et Heider, relatifs à la teneur des gousses de Genêt en tyramine, on constate que le Genêt possède un pouvoir hypertenseur au moins cinq fois plus grand que ne permettrait de le prévoir son titre en tyramine.

2° Syncope produite par le Genêt sur l'animal chloroformé.

Nous avons montré que, chez l'animal chloroformé, l'injection intra-veineuse du principe actif du Genêt provoque comme l'Adrénaline, une syncope cardiaque mortelle, phénomène confirmé tout récemment par Hermann et Morali. La tyramine, même à des doses très élevées de 1,5 millig. par kilog, dépassant cinq fois au point de vue hypertenseur les doses efficaces du Genêt, sont incapables de provoquer une syncope tyramino-chloroformique.

3° Inversion par l'Yohimbine de l'effet hypertenseur.

Si on injecte la tyramine dans les mêmes conditions que le Genêt avec lequel on trouve l'inversion de l'hypertension, l'élévation de la pression est considérablement diminuée, mais elle n'est pas remplacée par une chute. La réaction de la tyramine diffère donc, dans ce cas également, de celle de la préparation du Genêt.

4° Influence de la cocaïnisation sur l'action hypertensive.

On sait que l'administration préalable de cocaïne augmente l'action hypertensive de l'Adrénaline (Frohlich et Loewi) et celle de la préparation de Genêt (Raymond-Hamet). Au contraire, la cocaïne diminue la grandeur de l'hypertension produite par la tyramine comme l'ont démontré les travaux de Tainter et Chang. Ici encore, le principe vaso-constricteur du Genêt et la tyramine se comportent d'une manière différente.

5° Effet sur l'intestin isolé du lapin.

Ainsi que l'ont montré Tournade et Hermann, le principe vaso-constricteur du Genêt inhibe les contractions de l'intestin isolé du lapin, entretenues en survie dans le liquide de Tyrode. A cet égard encore, il se comporte comme toutes les substances sympatico-mimétiques et, en particulier, comme l'Adrénaline. Nous avons essayé comparativement la Tyramine et le Genêt au point de vue de leur action sur la motricité intestinale. Même à des doses très élevées (1 % de la solution nutritive), la tyramine ne modifie pas sensiblement les contractions intestinales, ni comme nombre ni comme grandeur; c'est encore là, une importante différence d'action entre le Genêt et la tyramine.

De ces quelques expériences physiologiques il résulte que la tyramine n'est pas le principe actif du Genêt puisque, comme nous l'avons démontré, les essais faits avec le Genêt et la tyramine ne donnent pas de résultats semblables.

Cette question résolue, les ressemblances frappantes posaient la question de savoir s'il n'y avait pas une analogie de constitution chimique entre l'Adénaline et la préparation du Genêt. Nous avons vu précédemment que les essais tentés jusqu'à présent, ne permettent pas de se prononcer à ce sujet. Nous nous sommes également demandés si cette préparation n'agissait pas d'une manière indirecte par mise en liberté de l'Adrénaline des capsules surrénales. On sait que M. Gley, dès 1914, a découvert ce mode d'action pour certaines substances telles que la nicotine, l'anagyrine et que, récemment B.-A. Houssay et E.-A. Molinelli ont signalé ce même phénomène pour la Lobélie, la Cystisine et quelques autres produits.

Un semblable mécanisme d'action n'est pas admissible pour le Genêt, car l'effet hypertenseur de la plante se renouvelle fidèlement à chaque injection successive tandis que pour les substances ci-dessus désignées l'action s'épuise progressivement à mesure que la provision d'Adrénaline diminue dans les capsules surrénales. De plus, chez l'animal ayant subi la double surrénalectomie, on remarque, après injection de la préparation que l'effet hypertenseur persiste d'une façon absolument intégrale et de plus, comme nous l'avons montré, qu'après injection du principe actif du Genêt la sécrétion d'Adrénaline baisse.

Nous nous résumerons en disant que le principe vaso-constricteur du Genêt présente au point de vue cardio-vasculaire des analogies frappantes avec l'Adrénaline : même action hypertensive, même tracé sphymographique, absence de cet effet après administration préalable d'Yohimbine, syncope chez l'animal chloroformé rappelant en tous points la syncope adrénalino-chloroformique, même phénomène de spleno-contraction et comme nous l'avons montré il est évident qu'on ne peut supposer que le principe actif du Genêt soit une substance vaso-constrictive indirecte agissant par libération de l'Adrénaline.

Nous finissons cet exposé par l'étude qui nous semble très importante : celle de la toxicité.

Pratiquement elle est nulle, car il faut 5 cm³ de la solution par voie intra-veineuse et par kilogramme d'animal pour tuer un chien. Pour un homme de 60 kilogs, pour atteindre la dose toxique il faudrait injecter la dose de 300 cm³ de principe actif. La dose mortelle est donc 400 fois plus forte que la dose nécessaire pour avoir un effet vaso-constricteur ; les limites de la maniabilité sont par conséquent très étendues et pratiquement aucun effet toxique n'est à craindre.

DEUXIEME PARTIE

Etude Clinique de la Crise Nitritoïde

Description de la Crise Nitritoïde

Nous exposerons d'abord la crise nitritoïde elle-même et ensuite ses symptômes et sa pathogénie.

(1) La crise nitritoïde est ainsi dénommée à cause de l'analogie d'aspect que présente le malade avec ceux qui ont inhalé une forte dose de nitrite d'amyle, se présente de la façon suivante : On voit brusquement au cours d'une injection de 606 le malade rougir : le front, les pommettes, le cuir chevelu deviennent rouges, les conjonctives sont injectées. La congestion devient parfois d'une telle violence que les lèvres sont violacées et se gonflent, la langue elle-même devient volumineuse par un œdème subit. La luette gonflée aussi, chatouille le pharynx, ce qui amène une toux sèche, quinteuse et parfois même une gêne de la respiration. Le gonflement peut se produire aux mains et aux pieds. La céphalée subite relève évidemment de l'œdème céphalo-rachidien puis, à la phase congestive qui peut être ébauchée ou passer inaperçue succède la phase syncopale. Le faciès s'altère, devient grippé, péritonéal, cadavérique. Le malade accuse de l'angoisse, sent son cœur battre, puis le pouls se ralentit, et peut même disparaître pendant plusieurs secondes interminables pour le médecin, et réapparaît ensuite progressi-

(1) Etat actuel de la question des arsénobenzols. M. Milian, *Paris Médical*, 5 avril 1919, loc. cit.

vement. Le malade ne ressent ensuite qu'un malaise avec anéantissement.

Dans d'autres cas, il se produit des phénomènes abdominaux qui relèvent également de la vasodilatation, angoisse indéfinissable, au creux épigastrique avec état nauséux et diarrhée séreuse impérieuse, point douloureux au niveau du plexus solaire.

Telle est la crise nitritoïde typique. D'autres formes ont été décrites : la crise nitritoïde localisée à la région occulo-palbébrale par M. Milian, crises nitritoïdes viscérales par M. Gougerot, crise nitritoïde exémateuse des mains par MM. Gougerot et Sichere et ensuite des crises nitritoïdes produites par l'injection intra-musculaire de sels de bismuth qui ont été signalées tout dernièrement. Enfin, M. Milian décrit encore une forme syncopale d'emblée, la crise nitritoïde blanche, des crises asthmatiformes, des crises localisées et des accidents hémoragipares.

II. THÉORIES PATHOGÉNIQUES.

Il est impossible de ne pas voir dans la crise nitritoïde ainsi que dans les signes d'intolérance au novarsénobenzol, l'expression des troubles du système nerveux organo-végétatif, la paralysie du sympathique d'une part; l'excitation du para-sympathique d'autre part.

Normalement le système organo-végétatif est en équilibre, mais si on introduit une substance pharmacodynamique dans l'organisme il y aura rupture des équilibres qui amènera, soit la paralysie du sympathique, soit l'excitation du para-sympathique ou inversement.

Le sympathique et le para-sympathique étant antagonistes, la paralysie de l'un donnera la liberté d'action à l'autre, par la disparition du frein de son antagoniste et physiologiquement le phénomène se traduira par l'excitation du second. Le cœur avec sa double innervation sympathique et para-sympathique est un

exemple classique de l'action antagoniste de ces deux systèmes (1).

Le mode d'action du novarsénobenzol sur le système organo-végétatif est plus facilement compréhensible étant donné les notions précédentes. Ce médicament agit, ainsi que l'a montré M. Milian, comme le nitrite d'amyle. Or, le nitrite d'amyle paralyse le sympathique et excite le para-sympathique dont les effets généraux sont les suivants : vaso-dilatation, excitation des sécrétions, ralentissement et renforcement des contractions de muscles lisses des bronches, de l'intestin, de l'utérus, action freinatrice sur le cœur. Donc le novarsénobenzol agit comme un excitant du para-sympathique et un paralysant du sympathique. En effet, dans la crise nitritoïde nous retrouvons la traduction clinique de cet état physiologique.

La congestion de la face est due à la paralysie du sympathique cervical, de même que la diarrhée séreuse qu'on retrouve aussi chez les intolérants. L'excitation du vague se traduit par le ralentissement du rythme cardiaque avec arrêt momentané du cœur et l'hypotension artérielle consécutive ensuite par les vomissements et la dyspnée avec accès asthmatiformes. L'hypotension de la crise nitritoïde est encore augmentée par la vasodilatation due au novarsénobenzol, démontré expérimentalement par M. Milian.

Donc, tous les phénomènes que l'on voit dans la crise nitritoïde sont dûs à l'excitation du vague avec paralysie du sympathique. La crise nitritoïde syncopale d'emblée et la crise nitritoïde blanche, décrite par M. Milian, ont la même origine et on retrouve avec plus ou moins de netteté les différents signes d'excitation du vague.

Mais ici les phénomènes les plus importants sont le ralentissement cardiaque et l'hypotension, car le novarsénobenzol a excité électivement et d'une façon excessive l'action freinatrice du vague sur le cœur, qui a amené un arrêt momentané de ce dernier.

Les crises asthmatiformes ainsi que les crises localisées

(1) Le facteur sympathique de la crise nitritoïde. M. Juster.

(crises brachiales, crises de sialorée) sont également dues à une rupture de l'équilibre du système organo-végétatif local.

De plus, l'argument suprême pour cette théorie, c'est l'action de l'adrénaline qui fait cesser immédiatement la crise nitritoïde déjà commencée, tire le malade du coma à la suite de l'apoplexie séreuse due, comme l'a montré M. Milian, à la vaso-dilatation du cerveau.

M. A. Sézary (1) en décrivant l'insuffisance surrénale aiguë donne un tableau qui se rapproche beaucoup de celui de la crise nitritoïde.

« L'insuffisance surrénale se caractérise avant tout par une asthénie intense, une prostration extrême qui, en quelques instants, annihile les forces du malade, le cloue comme une loque sur son lit et lui rend difficile tous mouvements, bien qu'il ne soit pas paralysé. En même temps, la pression artérielle s'abaisse considérablement, les extrémités se refroidissent et à moins d'infection, la température tombe au-dessous de la normale. Souvent encore, on note certains symptômes dont la prépondérance a permis de décrire certaines formes cliniques : des douleurs abdominales atroces, comparables à celles des syndromes péritonéaux, des vomissements abondants ou une diarrhée profuse, des troubles nerveux rappelant l'apoplexie ou la méningite et aboutissant au coma. »

Plus loin, M. Sézary écrit : « Il suffit d'une extension relativement légère des lésions des capsules surrénales ou d'une altération d'origine toxique ou infectieuse des cellules demeurées intactes pour déclancher les accidents terminaux ».

La crise nitritoïde produit un trouble profond du tonus vasculaire : les arsénobenzènes, poisons normaux, à dose toxique du système endocrino-sympathique, sont capables, à la dose thérapeutique, de manifester cette action toxique, soit par acidité du produit, soit par acidité humorale, soit enfin par altération d'un des chaînons du système endocrino-sympathique (2).

(1) Loc. cit. Le domaine de l'insuffisance surrénale aiguë. Sézary. *Revue de Médecine*, 1923.

(2) Juster et Balalian : Du mécanisme physio-pathologique de la crise nitritoïde.

D'autres auteurs considèrent la crise nitritoïde comme provoquée par l'anaphylaxie ou un choc colloïdoclasique.

Comme nous l'avons montré, la crise nitritoïde n'est due qu'à une lésion du système névrovégétatif par une substance sympathicotrope, et résulte de la toxicité du novarsénobenzol pour le système neuro-végétatif à vulnérabilité anormale, et qui, de plus, comme l'a montré M. Milian est lésé un peu à chaque injection.

La crise nitritoïde n'est pas un choc anaphylactique au sens de MM. Portier et Richet, car la crise nitritoïde peut éclater au cours de la première injection de novarsénobenzol ; donc, il n'y a pas une injection préparante. Ensuite, si au cours d'un traitement, elle se manifeste c'est à une dose considérable et non infinitésimale comme pour le choc anaphylactique. De plus, comme M. Milian l'a montré la crise nitritoïde se déclenche à une dose donnée et non au-dessous et peut être reproduite avec la même dose.

Reste à savoir si la crise nitritoïde n'est pas un choc colloïdoclasique.

Pomaret dans sa thèse affirme par analogie avec des phénomènes *in vitro* que les arsénobenzènes flocculent *in vivo* en présence des albumines du sang sous la forme d'un « complexe protéino ou novarsénophénolique d'adsorption » précipité dû à leur fonction phénol, ou à l'acidité humorale. Mais si on neutralise le produit par hyperalcalinisation humorale, la crise nitritoïde doit devenir impossible car la floculation ne peut plus se faire. Pomaret lui-même écrit plus loin que l'injection intraveineuse de carbonate de soude ne prévient pas le choc arsénobenzolique, malgré l'hyperalcalinisation humorale. Nous croyons qu'il n'y a pas de rapport entre la formation du flocculat et l'apparition de la crise nitritoïde, car d'après Denysz le Novar, à l'encontre des autres arsénobenzols ne précipite dans le sang que dans des conditions exceptionnelles. Il faudra donc conclure que le complexe de Pomaret ne se forme qu'exceptionnellement, la crise nitritoïde ne devrait pas exister avec le Novar. Or, les crises nitritoïdes existent. Ensuite la question d'acidité ne peut pas jouer un tel rôle, comme veulent le prétendre les partisans de la théorie colloïdoclasique. Nous avons

vu faire à une malade, toute une série allant de 0 gr. 06 jusqu'à 0 gr. 60 de sulfarsénol, qui est acide et précipite les albumines, par voie intra-veineuse. La malade n'a présenté aucun accident.

Pour Kopaczewski la crise nitritoïde est due à deux causes : 1° une altération du sang des syphilitiques qui ont une « labilisation des colloïdes du sang » qui se traduit par la réaction de Bordet Wassermann et 2° aux qualités physiques du produit injecté, la charge d'électricité, la viscosité et la tension superficielle.

Cette théorie n'explique point la fréquence des crises nitritoïdes dans une époque où le Bordet Wassermann est négatif ; dans la syphilis tertiaire, l'hérédosyphilis et dans la période après le début du chancre et avant l'apparition de la roséole. En étudiant les qualités physiques du Salvarsan (606) et du Néo-salvarsan (914), l'auteur ne trouve presque pas de différence entre eux. Donc, il devait résulter de ces expériences que la crise nitritoïde est aussi fréquente avec le 606 ou le 914. Or, il n'en est pas ainsi. M. Milian a montré que la fréquence des crises nitritoïdes est tombée à 5 % depuis qu'on emploie le novarsénobenzol, tandis que les crises étaient très fréquentes avec le salvarsan. Une autre remarque, si vraiment la crise nitritoïde est due à une floculation, l'adrénaline, par son action vaso-constrictive, devrait aggraver la crise nitritoïde, par obstruction des capillaires avec le floculat. Or, l'adrénaline fait cesser immédiatement la crise nitritoïde. Ou bien alors l'adrénaline devrait empêcher la floculation de se faire et ceci ne fût jamais démontré. Pour Kopaczewski, la crise nitritoïde se caractérise par l'hypotension, l'hypotermie et la leucopénie. L'hypotension du choc colloïdoclasiqne dure au moins pendant plusieurs heures et ne se redresse que lentement. Si nous admettons que la crise nitritoïde est due à un choc colloïdoclasiqne, l'injection de l'adrénaline comme vaso-constricteur fera monter la pression artérielle ; et son action vite épuisée, la tension devra retomber à son niveau antérieur. Or, il n'en est rien. La pression une fois relevée reste telle et ne retombe plus, le malade est guéri.

La triade énoncée par M. Kopaczewski se voit d'ailleurs

dans une multiplicité d'autres affections et dans certains collapsus cardiaques. La leucopénie se retrouve encore dans différents état physiologiques comme l'a montré M. Michel : la digestion, le froid, l'émotion, etc... MM. Camus et Pagniez ont constaté de la leucopénie après excitation du vague et du nerf dépresseur chez le lapin. MM. Tinel et Santenoise provoquent des modifications brusques de la formule sanguine analogue à celles du choc à la suite du réflexe oculo-cardiaque. MM. Arloing et Langeron soutiennent l'opinion que dans la production de la leucopénie le rôle de l'équilibre du système vago-sympathique est très important. MM. Bouché et Hustin assimilent le choc sérique léger à une réaction du système nerveux végétatif.

Enfin, MM. Carrelon et Santenoise constatent que la leucopénie par l'injection de peptone est plus intense après l'excitation du vague par la pilocarpine et fait défaut après injection d'atropine qui le paralyse.

De tout ceci il résulte que la leucopénie est due à un trouble de l'équilibre vago-sympathique plus particulièrement à l'excitation du parasympathique, fait en concordance absolue avec notre théorie pathogénique de la crise nitritoïde.

III. CONSIDÉRATIONS CLINIQUES SUR LA CRISE NITRITOÏDE.

Souvent la crise nitritoïde apparaît avec une brusquerie que rien ne laisse prévoir. Heureusement elle est beaucoup plus impressionnante que vraiment dangereuse, bien que des cas mortels ont été rapportés. De plus, la thérapeutique curative est facile car l'injection intramusculaire de 0 gr. 001 à 0 gr. 003 d'adrénaline ou le cas échéant l'injection intraveineuse de 1/10 de milligr. d'adrénaline peut rétablir complètement le malade.

Mais ce n'est pas tout, car on ne peut plus continuer le traitement par les novarsénobenzènes, parce que la crise nitritoïde se reproduirait fatalement à chaque injection. Donc, il faut interrompre le traitement et ne plus jamais faire de Novar au malade qui a eu la crise nitritoïde. Le novarsénobenzol est

un médicament de premier ordre au point de vue prophylactique, qui est peut-être le plus important, car par lui on obtient vite la stérilisation et la cicatrisation des accidents cutanés et muqueux et la guérison clinique du malade ! et il est important de conserver une telle arme thérapeutique.

En somme, il s'agit de prévenir la crise nitritoïde, d'empêcher son apparition et de faire bénéficier le malade d'une thérapeutique active par le novarsénobenzol. Mais de là, il ne faut pas conclure qu'indifféremment à chaque malade il faut administrer préventivement l'adrénaline, car justement, en voulant éviter la crise nitritoïde ou les autres accidents du novarsénobenzol, on pourrait la voir apparaître brusquement, sans pouvoir la prévoir puisque l'adrénaline masque l'apparition des accidents.

Fixons d'abord un point capital, à savoir que l'adrénaline est un antagoniste physiologique du Novar et non pas un antidote d'ordre toxicologique. L'administration d'une antidote aurait par conséquent une neutralisation chimique du produit qui perdrait son pouvoir parasiticide. L'adrénaline agit par antagonisme physiologique sur le système neuro-végétatif excité par le Novar comme agirait l'atropine sur la pilocarpine.

Pour éviter la crise nitritoïde il faut avoir une technique rigoureuse et faire un examen clinique approfondi des signes que pourra présenter le malade après l'injection d'une dose quelconque de Novar.

Comme l'a montré M. Milian, l'injection de Novar dans peu de solvant et à concentration élevée expose plus facilement aux accidents et aux crises nitritoïdes. Donc, il faut dissoudre le Novar dans une grande quantité de solvant dans la proportion suivante : Un centigr. de Novar pour un cm³ de solvant.

Il ne faut pas prendre l'eau distillée comme solvant, car elle est hémolytique. Mieux vaut choisir le sérum salé artificiel à 4 0/0 qui convient le mieux à l'organisme comme l'a montré M. Milian.

Il faut injecter lentement la solution dans la veine pour permettre à l'organisme de s'habituer au Novar et ne pas faire arriver trop brusquement dans la circulation sanguine une quantité importante de Novar. Dans ce but, on se sert d'un boc, monté

sur un pied porteur à 1 mètre au-dessus du niveau du malade, celui-ci étant couché, l'aiguille d'un diamètre normal est reliée au bock par un tube en caoutchouc. Une fois l'aiguille dans la veine, le liquide s'écoulera en 10 minutes environ.

Un autre avantage de cette méthode que M. Milian emploie dans son service est que, dès l'apparition du moindre signe d'intolérance, on peut interrompre l'injection de Novar et que si la crise nitritoïde apparaît pendant l'injection, la quantité de Novar injectée n'est pas considérable si on interrompt, ce qui est un grand avantage, car plus la dose injectée de Novar est grande, plus la crise nitritoïde est grave.

Ces quelques points de technique fixés, nous allons procéder à l'étude des signes précurseurs de la crise nitritoïde, des signes d'intolérance au Novar.

Ces signes peuvent être divisés en trois catégories (d'après M. Milian) :

- A) les petits signes;
- B) les réactions immédiates;
- C) les grands signes.

A) *Les petits Signes*

Ils sont les suivants : goût salé ou goût d'éther dans la bouche ou plus souvent goût ou odeur aliacé. Une hypersécrétion lacrymale ou nasale ou salivaire. Ces signes peuvent apparaître ensemble ou séparés mais le plus souvent on observe une hypersécrétion lacrymale et nasale en même temps. Certainement ces hypersécrétions démontrent le pouvoir dilatateur du Novar localisé et exagéré.

La diarrhée séreuse, quelque temps après l'injection, ou immédiatement après, est due probablement à l'hypersécrétion des glandes de Lieberkühn et à l'hypersécrétion biliaire.

Les rougeurs du visage pendant ou tout de suite après, ainsi qu'un ralentissement du pouls, démontrent bien les pouvoirs vasodilatateurs du novar; ils sont même un signe de légère intolérance.

B) *Les Réactions immédiates*

Il existe des réactions immédiates pendant une ou deux heures après l'injection, comme la fièvre, des frissons, des nausées, qui eux n'ont aucune importance car ils sont dûs à l'introduction dans l'organisme d'un corps étranger et qui se produisent aussi bien après l'injection de sérum salé ou de collargol par exemple. Cette réaction immédiate s'atténue à chaque injection nouvelle à condition qu'au début on reste à la même dose de Novar. Toutefois, il est assez rare d'observer une réaction immédiate. Ces réactions peuvent démontrer une intolérance au Novar dans les cas suivants :

1° L'intensité plus forte que d'habitude et sa prolongation au delà de 24 heures. Il est assez difficile de dire que ceci est réaction immédiate, cela intolérance au Novar. Nous conseillons dans ce cas, ou de rester à la même dose, ou bien de la diminuer, et la suite démêlera ces deux possibilités. Mais si le malade a eu des frissons violents et des vomissements, une intolérance au Novar paraît presque certaine et il faudra surveiller le malade très attentivement aux injections ultérieures.

2° La répétition de la réaction. Si à la deuxième, troisième et quatrième dose toujours identique de Novar, les réactions restent de la même intensité, mieux vaut interrompre la série car des phénomènes graves peuvent se produire comme la crise nitritoïde ou l'apoplexie séreuse.

C) *Les grands Signes*

Les grands signes démontrent une intolérance nette au Novar et s'ils apparaissent chez un malade, la progression des doses doit se faire avec la plus grande précaution. Ils sont les suivants :

1° Grande fatigue qu'on pourrait rattacher à l'asthénie par hypofonctionnement de la grande surrénale et sa lésion lente par le Novar.

2° Une céphalée violente frontale ou souvent hémicranienne comme nous l'avons souvent observé.

3° Une insomnie pendant deux à trois nuits consécutives.

4° Etat nauséux avec anoréxie comme nous l'avons souvent observé.

5° Bourdonnements d'oreilles qui sont rares et passagers.

6° Une quinte de toux violente.

7° Du prurit a été observé mais plutôt comme signe annonçant une érythrodermie.

8° La douleur. M. Milian donne comme signe objectif la douleur, qui a une grande importance pour dépister les intolérances mais qui peut survenir en même temps que la crise nitritoïde. Ces douleurs siègent surtout aux articulations, épaules, genoux, doigts, nuque, colonne vertébrale et surtout à la région lombaire et qui ne sont pas des réactions d'Herxheimer. Ces douleurs sont très rares et nous n'avons observé qu'un seul cas.

9° La fièvre. La température qui monte normalement après l'injection de Novar doit le lendemain être retombée à la normale. Cette petite poussée thermique n'a, en soi, aucune importance et relève du même ordre des faits que la réaction immédiate. Chez les intolérants la température monte à 37°5 ou 38° ou même plus (nous avons observé même 39°8) persiste pendant 3 ou 4 jours en descendant en lysis pour reprendre à la prochaine injection et ainsi de suite. La même signification à la poussée thermique à 37°5 ou 38° du troisième ou quatrième jour et qui peut disparaître le lendemain.

La persistance de la fièvre ou son apparition le troisième ou quatrième jour avec exagération de la poussée thermique plaide plutôt en faveur d'une apparition d'une apoplexie séreuse ou d'une érythrodermie que d'une crise nitritoïde.

D'autres causes prédisposent à la crise nitritoïde suivant les susceptibilités individuelles qui peuvent varier à l'infini.

M. Milian a montré que les troubles de la tension artérielle (hypo et hypertension) prédisposent considérablement à la crise nitritoïde.

Il en est de même de Basedow fruste, de l'insuffisance sur-

rénale (ligne blanche, hypotension, asthénie, pigmentations diffuses ou circonscrites, reliquats des syphilides, tolérance insensibilisée de l'adrénaline).

Il faut avoir la même défiance vis-à-vis des hypotoniques pâles bouffis à paupières gonflées qui ont, plus facilement que les autres des crises. A part, cette prédisposition permanente, il y a des prédispositions occasionnelles parmi lesquelles, fatigue musculaire, surmenage de toute nature, surtout la veille, le jour et le lendemain de l'injection.

Le syphilitique doit en période de cure garder son adrénaline corporelle pour faire face au surmenage thérapeutique de son système nerveux sympathique qui commande son tonus nerveux et musculaires. D'après M. Ravaut l'ingestion des aliments liquides ou solides avant ou après l'injection de Novar prédisposent fortement à la crise nitritoïde.

La plupart des accidents au cours du traitement peuvent être prévus et évités mais d'autres constituent de véritables surprises car ils résultent ou d'altérations médicamenteuses ou de modifications humorales momentanées que l'on ne peut déceler ni prévoir. De plus, beaucoup d'entre eux, bien qu'ayant une origine différente se traduisent souvent par les mêmes symptômes. C'est ainsi que la fièvre, l'ictère, les phénomènes d'intolérance peuvent provenir tantôt du médicament, tantôt du malade, tantôt de la maladie elle-même; sur le même malade, la cause de la réaction peut changer d'une injection à l'autre, il est donc extrêmement important, en présence des réactions, d'étudier chacun des éléments qui peuvent rentrer en jeu, de savoir distinguer celles qui sont accidentelles, passagères, de celles qui sont permanentes et se reproduisent à chaque injection et ont une étiologie bien définie.

La connaissance de tous ces signes ont une très grande importance au point de vue thérapeutique, car, si, par exemple, il y a une réaction d'Herxheimer qui a donné des symptômes inquiétants pour le malade ou pour le médecin, il faudra continuer énergiquement le traitement jusqu'à disparition des symptômes.

Tout autre est la conclusion thérapeutique en cas d'intolérance annoncée par les signes que nous avons énumérés.

Il faut surveiller étroitement le malade en l'engageant à prendre sa température et en l'interrogeant à chaque injection et, des symptômes observés, découlera la décision thérapeutique qui pourra être l'arrêt complet du traitement par le Novar ou bien la continuation avec administration préventive de l'adrénaline par la bouche (mais il vaut mieux la remplacer par le principe actif du Genêt à balai comme nous allons le montrer) ou bien constatation de la dose tolérée et injection de cette dose sans la dépasser.

La progression usuelle de Novar de 0 gr. 15 à chaque injection espacée de un jour pour chaque nouvelle dose ajoutée est très importante même si on est à la deuxième ou troisième série, car une première série bien supportée n'est pas le garant d'une tolérance parfaite des séries suivantes et cette progression évite beaucoup d'accidents.

Pour donner un exemple : un malade supporte à peine 0 gr. 30 comme dose initiale mais ne donne pas de signes importants d'intolérance et si on lui injecte comme deuxième dose 0 gr. 60 de Novar, comme nous l'avons vu faire si souvent, il fera des accidents graves que rien n'a pu laisser prévoir, tandis que si ce même malade recevait une dose de 0 gr. 45 on observerait des signes d'intolérance et on prendrait des précautions ou on ne dépasserait pas cette dose.

Si on respecte la progression de Novar et les intervalles de temps en temps qu'on surveille le malade, nous avons dans un grand nombre de cas atteint la dose de 1 gr. 05 ou 1 gr. 20 sans avoir le moindre accident. Bien entendu nous nous sommes servis de la technique que nous avons décrite plus haut.

IV. CONSIDÉRATIONS SUR L'ACTION PRÉVENTIVE DE L'ADRÉNALINE PAR LA BOUCHE SUR LA CRISE NITRITOÏDE.

Il nous paraît, sans contestation possible, que l'adrénaline par injection intra-musculaire ou sous-cutanée agit dans un tel sens que si la crise nitritoïde est déclarée, elle l'a fait

cesser ou s'il y a imminence de la crise elle l'a prévient. Mais, comme M. Milian l'a montré, il faut l'injecter à doses suffisantes, car à doses insuffisantes, cliniquement l'adrénaline donne une hypotension et ne peut agir ni préventivement ni curativement.

M. Milian a décrit quelques signes qui permettent de se convaincre qu'on a atteint la dose utile d'adrénaline. Ils sont les suivants :

- 1° Leucoréaction;
- 2° Augmentation de la tension artérielle;
- 3° Tachycardie et augmentation du nombre des pulsations;
- 4° Tremblement généralisé.

La leucoréaction est une pâleur plus ou moins accentuée de la face ou du corps, due certainement à la vaso-constriction des vaisseaux, mais sans aucun malaise secondaire et nulle tendance à la défaillance cardiaque ou à la syncope.

L'augmentation de la tension artérielle n'est pas constante. Nous avons observé de tels écarts sur le même malade au moment des différentes injections de Novar à qui on donnait préventivement de l'adrénaline, et entre les différents malades, que nous n'avons pas tenu compte de la tension artérielle pour juger de l'action du médicament, car les doses administrées ont été trop faibles pour influencer dans un sens plutôt que dans un autre la tension artérielle.

La tachycardie est due à l'excitation du sympathique qui accélère le cœur.

Le tremblement siège surtout aux extrémités supérieures sous forme des vibrations de petite dimension. Ce tremblement est rarement observé.

Ces quatre signes se voient à coup sûr dans l'injection de l'adrénaline. Si on la donne par la bouche on n'observe que très rarement ces signes. M. Dorlencourt a montré que l'absorption de l'adrénaline « per os » se fait très mal et que l'adrénaline pénètre dans la circulation en très petite quantité si toutefois elle pénètre car elle est très vite détruite par le suc gastrique. De plus, l'adrénaline est très sensible et vite détruite à

l'air libre où elle prend une coloration rose et devient inactive au point de vue thérapeutique. Nous avons observé un grand nombre de malades à qui on donnait préventivement de l'adrénaline au cours du traitement par le Novar et très souvent, on était obligé d'interrompre le traitement, car le malade ne le supportait pas ou bien l'adrénaline ne prévenait point les malaises quelquefois assez forts qu'engendrait le Novar.

L'adrénaline est toxique, ceci ne fait aucun doute et si on est obligé de donner des fortes doses par la bouche, des accidents peuvent se produire.

Nous avons vu des malades se plaindre souvent de crampes d'estomac très pénibles à la suite d'absorption d'adrénaline. Nous avons refait l'expérience sur nous-mêmes et nous avons constaté une forte constriction de l'estomac très pénible avec douleurs à siège épigastrique sans injection de Novar.

Tous les bons résultats de l'adrénaline que MM. Milian, Emery, Queyrat et d'autres rapportent ont été obtenus par l'injection d'adrénaline. Nous n'avons pas trouvé d'observation où l'adrénaline par la bouche donnait des résultats précis. D'après MM. Leredde et Drouet l'action de l'adrénaline est inconstante : Il est des cas où elle est temporaire, d'autres où elle est même complètement nulle.

TROISIEME PARTIE

Étude Expérimentale et Thérapeutique du Genêt à Balai appliqué au Traitement de la Crise Nitritoïde

Il nous a paru intéressant d'étudier au point de vue expérimental chez l'animal, et clinique chez l'homme, les réactions du Novarsénobenzol et du principe actif du Genêt ainsi que les réactions que peuvent présenter ces deux médicaments injectés simultanément.

Nous étudierons d'abord ces réactions chez l'animal, et ensuite chez l'homme.

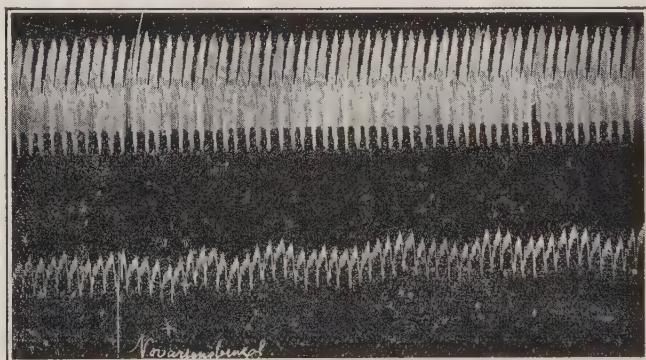
I. EXPÉRIMENTATION.

Le principe actif du Genêt à balai agit comme un antagoniste physiologique et non pas comme un antidote, et n'empêche en rien ni l'action du Novar sur les tréponèmes, ni l'action du principe actif du Genêt comme vaso-constricteur même s'ils sont injectés simultanément.

Pour démontrer d'une part qu'il ne se forme pas des réactions chimiques entre le novarsénobenzol et le principe actif du Genêt et d'autre part que la réaction de l'animal d'expérience reste la même si on lui injecte les deux produits mélangés, nous avons fait des expériences « in vitro » et « in vivo ».

EXPERIENCE « IN VITRO ». — Nous avons dissous 0 gr. 30 de Novar dans 5 cm³ d'eau distillée et 0 gr. 30 de Novar dans 30 cm³ de sérum salé à 4 %. Nous avons ajouté 1 cm³ de la solution du principe actif du Genêt, aucun trouble des deux solutions ne s'est produit.

EXPERIENCE « IN VIVO ». — A un chien chloralosé de 17 kilos, nous prenons le tracé de la pression carotidienne et



(Tracé N° 1)

ACTION CARDIOVASCULAIRE DU NOVARSÉNOBENZOL CHEZ LE CHIEN

Première ligne : *Contraction ventriculaire*

Deuxième ligne : *Pression artérielle. En +, injection intraveineuse de Novarsénobenzol. (1 centigramme par kilogramme d'animal).*

du ventricule gauche (tracé N° 1). En +, nous lui injectons par voie intra-veineuse, un centigramme de novarsénobenzol par kilog.

Normalement, il devra résulter une chute de la pression et un ralentissement cardiaque par l'action directe du Novar.

Nous n'avons pas pu réussir cette expérience que nous avons répétée plusieurs fois. Nous pensons que l'échec de ces expériences est dû à l'anesthésie de l'animal par le chloralose qui a empêché les petites réactions du système neurovégétatif de s'extérioriser.

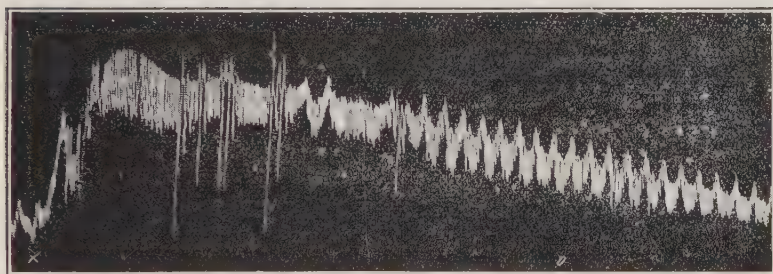
Pour montrer l'action hypertensive du principe actif du

Genêt à balai, nous avons fait l'expérience suivante (tracé N° 2) :

A un chien chloralosé de 21 kgs, nous prenons la pression carotidienne. En +, nous lui injectons par voie intra-veineuse un demi-centimètre cube de la solution du principe actif du Genêt.

Nous constatons, immédiatement après, une hausse de la pression suivie ensuite d'un léger abaissement et d'un ralentissement cardiaque qui cède vite à une nouvelle et forte hausse de la pression artérielle avec renforcement et ralentissement des pulsations cardiaques.

Quelques extrasystoles apparaissent. Progressivement, la



(Tracé N° 2)

**ACTION HYPERTENSIVE DU GENÊT A BALAI SUR LA PRESSION
CAROTIDIENNE CHEZ LE CHIEN.**

*En +, injection intraveineuse d'un demi centimètre cube de préparation
du Genêt à Balai.*

pression artérielle baisse, le nombre des pulsations cardiaques augmente, leur intensité diminue et tout, après un certain temps, revient à la normale.

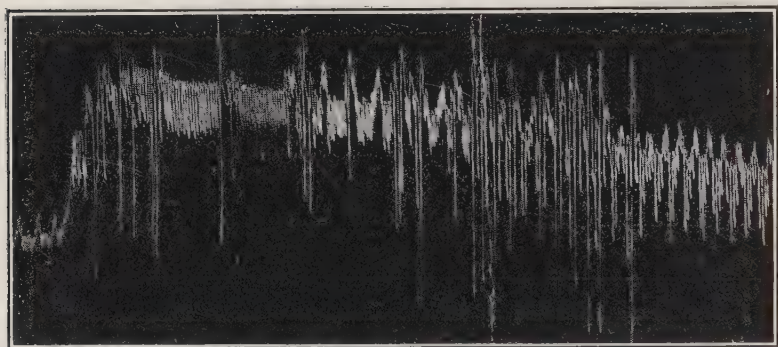
Le tracé de la pression carotidienne chez un chien après injection intra-veineuse d'adrénaline est absolument semblable.

Finalement, nous avons fait l'expérience suivante : au même chien de notre deuxième expérience, nous injectons par voie intraveineuse (tracé N° 3) en +, un centigramme de novarsénobenzol par kilog (donc 21 centigrammes) et un centimètre-cube de la solution du principe actif du Genêt.

Même phénomène que dans le tracé N° 2. Seulement de

plus forte intensité, car la dose de la solution du Genêt est double.

Le novarsénobenzol n'a en rien empêché l'action vaso-constrictive énergique du principe actif du Genêt.



(Tracé N° 3)

PERSISTANCE INTÉGRALE DE L'ACTION HYPERTENSIVE (ET VASO-CONSTRUCTIVE) DU GENÊT, LORSQU'ON L'INJECTE EN MÊME TEMPS QUE LE NOVARSÉNOBENZOL.

Pression carotidienne chez un chien de 21 kilogs. En +, injection intra-veineuse simultanée de 1 centimètre cube de préparation de Genêt à Balai et de 21 centigrammes de Novarsénobenzol.

De nos expériences, il résulte que l'action hypotensive du novarsénobenzol est très heureusement contrebalancée par l'action hypertensive et vaso-constrictive du Genêt à balai.

II. THÉRAPEUTIQUE.

Etant donné les résultats insuffisants de l'adrénaline administrée préventivement « per os », nous nous sommes adressés au principe actif du Genêt pour étudier son action sur la crise nitritoïde.

Comme nous l'avons montré dans notre étude sur le principe actif du Genêt, il possède exactement les mêmes propriétés physiologiques que l'adrénaline. L'équivalence clinique a été signalée dans son enseignement, par M. le Professeur Loeper qui a employé le Genêt dans les hémorragies rénales, par M. Busquet qui l'a donnée avec succès dans l'hypotension et

l'asthénie due à la tuberculose, et dans la convalescence de la fièvre typhoïde, ainsi que dans les hémophysies et finalement par M. Richault qui l'a utilisée comme hémostatique en stomatologie. De nombreux oto-rhino-laryngologistes l'emploient avec succès dans les hémorragies post-opératoires où le principe actif du Genêt se révèle comme un vaso-constricteur de premier ordre.

Nous avons essayé cliniquement de démontrer l'équivalence de l'adrénaline et du principe actif du Genêt en donnant ce dernier à tous les malades à qui l'adrénaline fût prescrite. Par nos observations personnelles, nous croyons avoir démontré cette équivalence.

Au point de vue clinique, la préparation de principe actif du Genêt, à la dose de L gouttes 5 minutes avant l'injection de Novar, donne exactement les mêmes résultats que l'adrénaline injectée à la dose de 0 gr. 001.

La suppression du médicament ou la diminution de sa dose, chez des malades à qui on la donnait pour prévenir des signes d'intolérance, fait revenir les mêmes malaises qu'avant la médication préventive.

Nous pensons que, grâce au principe actif du Genêt ces malades ont pu sans inconvénient supporter une série entière de Novar, avec doses souvent très élevées, sans se plaindre de troubles marqués. Très souvent, par pure précaution, nous avons administré L gouttes chez des malades auxquels on injectait la dose de 1 gr. 05 ou 1 gr. 20 de Novar, sans qu'ils aient présenté le moindre accident d'origine arsénicale.

Etant donné le nom toxicité du principe actif, son inaltérabilité, son action constante « per os », nous pensons que le principe actif du Genêt à balai est tout à fait indiqué comme préventif sur la crise nitritoïde et l'empêche aussi efficacement que l'adrénaline administrée par injections.

Nous avons constaté que l'administration du principe actif par la bouche donnait régulièrement : une élévation du nombre des pulsations, souvent une leuco-réaction marquée, plus rarement un tremblement généralisé. Nous n'avons tenu aucun compte de la pression artérielle, les résultats obtenus étant contradictoires, variables et inconstants.

QUATRIÈME PARTIE

Observations

Observation 1. — B. J., 33 ans, chauffeur.

Vient le 11 juin 1933 pour une lésion grosse comme une tête d'épingle sur le versant cutané gauche du prépuce, recouvert d'une fine croutelle datant de 8 jours. Un ganglion inguinal droit gros comme une dragée.

Rapport extraconjugal le 10 mai 1933, avec une femme représentant des BW=+++ et en traitement. Ultra=+++ de la lésion du prépuce.

Mis au Novarsénobenzol en injections intra-veineuses.

Novar 0.45 le 11 juin 1933.

— 0.60 le 18 juin 1933.

— 0.75 le 21 juin 1933.

— 0.90 le 27 juin 1933.

— 1.05 le 2 juillet 1933.

— 1.20 le 8 juillet 1933.

— 1.20 le 16 juillet 1933.

— 1.20 le 22 juillet 1933.

BW=0 le 22 juillet 1933. On arrête la série de Novar après avoir fait 7 gr. 35. Le 1^{er} août 1933, le malade revient et déclare avoir eu des coliques avec une diarrhée séreuse. De plus, des fourmillements dans les bras et les jambes. Névrite arsénicale toxique probable. Urines foncées. Le malade est mis au repos. On reprend le traitement par le Bivitol, 2 injections par semaine, qui est continué jusqu'au 7 novembre 1933. Au total, il a reçu 17 injections. Le 10 novembre 1933, le malade revient avec un ictère franc ayant débuté il y a une semaine avec langue saburale et urines foncées. Il dit avoir eu la fièvre (?). Mis au repos, BW=0 le 8 décembre 1933. Mis au aquéritel le 15 décembre 1933, une injection de 0 gr. 08 par semaine jusqu'au 5 mars 1934, en total, il reçoit 12 injections.

BW=0 le 21 mars 1934. Reprise du traitement par le novarsénobenzol.

Novar 0.45 le 21 mars 1934, le malade a de nouveau des coliques et une diarrhée profuse après l'injection.

28 mars 1934. Nous lui prenons son pouls. 66 pulsations par minute. Nous lui administrons L gouttes du principe actif du Genêt par la bouche et 5 minutes après nous lui injectons 0 gr. 75 de Novar. Le nombre de ses pulsations au lieu de baisser comme il se devait normalement monte de 66 à 80. Le pouls est plus ample et mieux frappé, il existe une leuco-réaction également marquée. Malgré l'augmentation considérable de la dose de Novar de 0 gr. 45 à 0 gr. 75, aucun symptôme inquiétant.

Novar 0 gr. 90 le 5 avril 1934+L gouttes de principe actif. Le pouls monte de 70 à 86. La dernière injection de Novar est très bien supportée sans colliques ni diarrhée.

Novar 0 gr. 90+L gouttes le 11 avril 1934.

— 0 gr. 90+L gouttes le 18 avril 1934.

— 0 gr. 90+L gouttes le 25 avril 1934.

— 0 gr. 90+L gouttes le 3 mai 1934.

On arrête le Novar après une dose totale de 5 grammes 70 pour ne pas courir le risque d'une névrite arsénicale comme à la première série de Novar. La leuco-réaction fut toujours positive ainsi que l'augmentation des pulsations a été toujours appréciable. Mis au repos.

Observation 2. — Br. R., manutentionnaire.

Syphilis datant du début du mois de novembre 1932. Adéno-pathie bilatérale inguinale Ultra=+++ le 17 novembre 1932 BW=+ le 17 novembre 1933. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 17 novembre 1932.

— 0 gr. 45 le 19 novembre 1932.

— 0 gr. 75 le 22 novembre 1932.

— 0 gr. 90 le 26 novembre 1932.

— 1 gr. 05 le 29 novembre 1932.

— 1 gr. 05 le 3 décembre 1932.

— 1 gr. 05 le 15 décembre 1932.

BW=0 le 8 décembre 1932. On arrête le novar après avoir fait 5 gr. 25. Série bien supportée, sans incident d'aucune sorte. Mis au Muthanol le 13 décembre 1932 et continué jusqu'au 6 février 1933. Dix injections au total BW=0 le 22 avril 1933. Remis au novar.

Novar 0 gr. 45 le 22 avril 1933. Le malade ne vient plus et il faut recommencer par :

Novar 0 gr. 45 le 4 mai 1933.

— 0 gr. 60 le 11 mai 1933.

— 0 gr. 75 le 16 mai 1933.

— 0 gr. 90 le 23 mai 1933.

Nouvelle interruption du traitement par le malade et on refait :

Novar 0 gr. 60 le 15 juin 1933.

— 0 gr. 75 le 19 juin 1933.

— 0 gr. 90 le 26 juin 1933.

— 0 gr. 90 le 3 juillet 1933.

— 0 gr. 90 le 10 juillet 1933.

On arrête la série avec une dose totale de 7 gr. 10. BW=0 le 17 juillet 1934.

Le malade dit avoir eu des fourmillements des jambes. Mis au Bivitol 2 cm³ du 17 juillet 1933 au 12 février 1934. En total, le malade a reçu 22 injections. BW=0 le 12 février 1934. Le malade est soumis à une troisième série de Novar, mais plus prudemment à cause de ses fourmillements antérieurs.

Novar 0 gr. 15 le 28 février 1934.

— 0 gr. 30 le 3 mars 1934. Le malade quelque temps après la piqûre ressent une sensation d'angoisse qu'il ne définit pas très bien avec sueurs froides et sensations de chaleur à la figure.

Novar 0 gr. 45 le 8 mars 1934. Mêmes symptômes qui se sont aggravés.

Novar 0 gr. 60+XXX gouttes, le 14 mars 1934 du principe actif du genêt. Le pouls avant l'injection était à 74 et reste après l'injection au même chiffre. Les malaises du malade sont améliorés, mais non disparus.

Novar 0 gr. 75+L gouttes le 10 mars 1934. Le pouls de 70 monte à 82 par minute. Cette fois, aucun malaise. L'injection est bien supportée, les fourmillements qui duraient depuis la dernière série ont disparus.

Novar 0 gr. 90 le 22 mars 1934+XL gouttes. Le pouls de 70 monte à 80. Très légers malaises. Malheureusement, le malade ne revient plus et nous le perdons de vue.

Observation 3. — B. S., employé, âgé de 20 ans.

A l'examen, on constate une roséole ; avec adénopathie et syphilis secondaire du pharynx. BW=++ Mis au Novar.

Novar 0 gr. 30 le 14 octobre 1933.

— 0 gr. 45 le 17 octobre 1933.

— 0 gr. 75 le 21 octobre 1933, accuse une anorexie

marquée avec sensation de lassitude et on répète :

Novar 0 gr. 75 le 26 octobre 1933.

— 0 gr. 75 le 31 octobre 1933.

— 0 gr. 75 le 4 novembre 1933.

— 0 gr. 75 le 7 novembre 1933, l'anorexie reste toujours la même ; la sensation de lassitude, au contraire augmente. On donne de l'Adréraline par la bouche en même temps que les injections de Novar.

Novar 0 gr. 80 le 15 novembre 1933+adrénaline (dose impossible à fixer, étant donné qu'on la versait directement de la bouteille). Les symptômes ne s'améliorant pas on interrompt la série de Novar à la dose totale de 4 grammes 20. BW=+++ . Mis à l'Aqueritol à 0 gr. 08 par semaine au nombre total de 10 injections, finissant le 25 janvier 1934. Remis au Novar.

Novar 0 gr. 30 le 31 janvier 1934. BW=0.

Novar 0 gr. 45 le 2 février 1934. Des nausées avec vomissement suivent l'injection. Pendant la phase intercalaire aux injections, l'anorexie persiste toujours ainsi que la fatigue.

Novar 0 gr. 45 le 6 février 1934+L gouttes de principe actif du Genêt. Le pouls de 66 avant l'injection monte à 78. Ni nausées ni vomissements, et la fatigue a disparue le jour même de l'injection, mais l'anorexie persiste atténuée.

Novar 0 gr. 60+L gouttes le 14 février 1934. Les symptômes restent stationnaires.

Novar 0 gr. 60+L gouttes le 21 février 1934 Amélioration.

Novar 0 gr. 60+L gouttes le 3 mars 1934. Nous étions obligés de rester à cette dose le malade s'étant absenté pendant un trop long temps pour pouvoir augmenter la dose.

Novar 0 gr. 75+L gouttes le 10 mars 1934. Légère fatigue avec un peu d'anorexie.

Novar 0 gr. 75+L gouttes le 14 mars 1934. Disparition des symptômes.

Novar 0 gr. 80+L gouttes le 21 mars 1934. Le malade se sent à nouveau fatigué.

Novar 0 gr. 75+L gouttes le 27 mars 1934. Amélioration.

Novar 0 gr. 75+L gouttes le 31 mars 1934. Amélioration.

En total pendant cette série, nous avons injecté à notre malade 6 gr. 80 de Novar. Nous ne pouvions pas dépasser sur ce malade la dose liminaire de 0 gr. 75 de Novar qu'on pouvait lui faire supporter sans accident en administrant le principe actif du Genêt. Le pouls marquait toujours une ascension notable. La leuco-réaction fût également marquée.

Observation 4. — S. A., employé de 28 ans. Chancre du sillon balanopréputial, avec adénopathie bilatérale. Ultra=++ le 17 octobre 1933. Mis au novarsénobenzol intra-veineux.

Novar 0 gr. 30 le 17 octobre 1933.

— 0 gr. 60 le 20 octobre 1933.

— 0 gr. 90 le 24 octobre 1933.

1 gr. 05 le 28 octobre 1933, céphalée frontale.

— 1 gr. 05 le 4 novembre 1933+adrénaline par la bouche.

Novar 1 gr. 00 le 9 novembre 1933+adrénaline, céphalée persistante, mais atténuée.

Novar 1 gr. 05 le 17 novembre 1933+adrénaline, céphalée persistante.

Novar 1 gr. 05 le 25 novembre 1933+adrénaline, céphalée persistante. BW=+++ le 2 décembre 1933. On arrête le Novar après avoir injecté 7 grammes. Mis au Bivatol jusqu'au 21 février 1934 ; le malade a reçu 20 injections au total. Reprise du Novar.

Novar 0 gr. 30 le 25 février 1934.

— 0 gr. 60 le 3 mars 1934. Céphalée hémicranienne violente.

Novar 0 gr. 75 le 10 mars 1934+L gouttes du principe actif. Disparition de la céphalée. Le pouls monte de 72 à 90.

Novar 0 gr. 90 le 17 mars 1934. Par hasard, le malade ne reçoit pas les L gouttes de principe actif, il accuse une céphalée violente à localisation hémicranienne et état nauséux. Le pouls qui avant l'injection était à 70 tombe après l'injection à 66.

Novar 1 gr. 05 le 25 mars 1934+L gouttes. Disparition de la céphalée ou des nausées. Le pouls de 65 monte à 92.

Novar 1 gr. 20 le 3 février 1934+L gouttes. L'amélioration persiste, le pouls de 72 monte à 90.

Novar 1 gr. 05 le 10 février 1934+L gouttes. Aucun symptôme n'est accusé par le malade. Le pouls monte de 68 à 78. Nous arrêtons le Novar après la dose totale de 5 grammes 95. Mis à l'Aquéritol le 21 avril 1934.

Observation 5. — R. M., cuisinier, âgé de 25 ans.

Début le 11 octobre 1933 par un chancre de la verge. Actuellement, roséole discrète. Chancre traité par le malade par la pomade à l'iodoforme. Il persiste une cicatrice en partie encore ouverte, quelques macules sur le thorax. Ultra=0 BW=0 le 14 octobre 1933. Les BW=+++ le 14 novembre 1933. Mis au Novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 16 novembre 1933.

— 0 gr. 60 le 21 novembre 1933.

0 gr. 90 le 25 novembre 1933.

1 gr. 05 le 29 novembre 1933.

— 1 gr. 05 le 5 décembre 1933.

— 1 gr. 20 le 16 décembre 1933. On arrête la série

de Novar après avoir injecté la dose totale de 5 grammes. BW=0. Le 21 décembre 1933. Mis au Bivotol, jusqu'au 27 février 1934, le malade reçoit 20 injections au total. BW=0 le 27 février 1934. Reprise du traitement par le Novar.

Novar 0 gr. 30 le 27 février 1934.

— 0 gr. 60 le 9 mars 1934.

— 0 gr. 75 le 15 mars 1934.

— 1 gr. 05 le 21 mars 1934. Céphalée violente avec vertiges et deux vomissements.

Novar 1 gr. 20 le 28 mars 1934+XXX gouttes du principe actif. Le pouls avant l'injection était à 66 et après reste au même chiffre. Tout de même les phénomènes s'amendent quelque peu.

Novar 1 gr. 20 le 4 février 1934+L gouttes. Le pouls de 68 monte à 86. Plus de céphalée ni vertiges.

Novar 1 gr. 20 le 12 février 1934+L gouttes. Le pouls de 70 monte à 84. Bien supporté. Nous arrêtons la série de Novar à la dose totale de 6 gr. 30.

Observation 6. — B. C., âgé de 28 ans, garçon de café.

Chancre en 1926. A été insuffisamment traité, car il a reçu en total 7 injections de Novar à la dose totale de 3 grammes 50 et 4 injections de cyanure de mercure à 0 gr. 01. Actuellement, gomme syphilitique du pharynx datant du 20 octobre 1933. Hecht=+++ BW=++++. Le malade vient se faire traiter au mois de mars 1934 seulement. Il est mis au Novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 8 mars 1934.

— 0 gr. 60 le 10 mars 1934.

— 0 gr. 75 le 15 mars 1934.

— 0 gr. 90 le 20 mars 1934. Le malade a mal supporté la dernière injection. Il accuse une céphalée et anoxerie marquées.

Novar 1 gr. 05 le 24 mars 1934+XXX gouttes de principe actif. Dose insuffisante, car la céphalée revient de nouveau, mais moins marquée. Le pouls avant l'injection était à 72 remonte après la prise du principe actif à 76.

Novar 1 gr. le 31 mars 1934+L gouttes. Plus de céphalée ni anorexie. Leuco-réaction très marquée, ébauche de légers tremblements. Le pouls monte de 70 à 82.

Novar 1 gr. 05 le 7 avril 1934+L gouttes. L'amélioration persiste ainsi que la leuco-réaction. Le pouls de 74 monte à 86.

Novar 1 gr. 05 le 15 avril 1934+L gouttes. L'amélioration persiste ainsi que la leuco-réaction. Le pouls de 70 monte à 80. Nous arrêtons la série de Novar après la dose totale de 6 gr. 70.

Observation 7. — S. F., âgé de 42 ans, sans profession.

Le malade se présente avec deux ulcères de la jambe gauche. Syphilis ancienne insuffisamment traitée. BW=+++ le 25 novembre 1933. Mis au Bivato1 le 25 novembre 1933 jusqu'au 30 janvier 1934 et le malade a reçu 20 injections intra-musculaires au total. Mis au repos. BW=+ le 2 février 1934. Mis au Novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 6 février 1934.

— 0 gr. 45 le 10 février 1934.

— 0 gr. 60 le 15 février 1934. Le lendemain céphalée diffuse, anorexie et diarrhée.

Novar 0 gr. 75 le 21 février 1934+XL gouttes de principe actif. Pouls de 63 montant à 78. Leuco-réaction légère. Tous les troubles sont disparus. Nous continuons la série.

Novar 0 gr. 90 le 28 février 1934+XL gouttes. Le pouls monte de 70 à 78. Légère leuco-réaction. L'amélioration se maintient.

Novar 1 gr. 05 le 7 mars 1934+L gouttes. Nous avons augmenté la dose du principe actif en raison de la forte dose de Novar injecté. Néanmoins, aucun trouble.

Novar 1 gr. 05 le 14 mars 1934+L gouttes. Le pouls de 68 monte à 80, après l'injection. La leuco-réaction a augmenté d'intensité.

Novar 1 gr. 05 le 21 mars 1934+L gouttes. Le pouls monte de 68 à 78. Nous arrêtons la série. Le malade a reçu la dose de 6 gr. 25 de Novar et qui fût très bien supportée.

Observation 8. — G. J., âgée de 34 ans, dactylographe.

Roséole de retour. Syphilis ancienne datant de 1919, insuffisamment traitée. BW=+++ le 21 février 1934. Mise au Cyanure de Mercure du 24 février 1934 jusqu'au 10 mars 1934. La malade a reçu 20 injections intra-veineuses de 0 gr. 01 BW=+++. Mise au Novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 21 mars 1934. Cette dose, déjà, est mal supportée, et donne des céphalées particulièrement violentes à siège hémicranien droit avec anorexie marquée.

Novar 0 gr. 45 le 24 mars 1934+XXX gouttes de principe actif. La leuco-réaction est positive, le pouls, de 64 avant la prise du principe actif, monte, après, à 74. Néanmoins la malade souffre encore de sa céphalée, mais elle est moins violente.

Novar 0 gr. 60 le 27 mars 1934+XL gouttes. Le pouls monte de 68 à 80. La leuco-réaction est positive. Cette injection est mieux supportée.

Novar 0 gr. 75 le 30 mars 1934+L gouttes. La leuco-réaction est très marquée avec tremblements menus des membres supérieurs. Le pouls monte de 66 à 82 ; disparition de la céphalée et de l'anorexie.

Novar 0 gr. 75 le 3 avril 1934+L gouttes. Le pouls de 68 monte à 82. Leuco-réaction positive, tremblement nerveux. L'injection est bien supportée.

Novar 0 gr. 75 le 6 avril 1934+L gouttes. Le pouls de 70 monte à 84. Leuco-réaction positive, léger tremblement. L'injection est bien supportée.

Novar 0 gr. 75 le 10 avril 1934+L gouttes. Le pouls monte de 70 à 80. Leuco-réaction positive, léger tremblement. L'injection est bien supportée.

Novar 0 gr. 90 le 16 avril 1934+L gouttes. Le pouls monte de 68 à 78. On arrête la série à la dose totale de 5 gr. 25.

Observation 9. — S. H., âgé de 26 ans.

Vient consulter le 22 décembre 1933 pour un chancre du gland et du prépuce, avec ganglions inguinaux gauches datant de 16 jours. Ultra + + +. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 22 décembre 1933. BW=0.

— 0 gr. 60 le 26 décembre 1933.

— 0 gr. 90 le 30 décembre 1933.

— 1 gr. 05 le 3 janvier 1934.

— 1 gr. 20 le 9 janvier 1934. Le malade a un accès de fièvre, depuis le 7 janvier, fourmillements dans les orteils et les doigts.

Novar 1 gr. 05 le 16 janvier 1934.

— 1 gr. 05 le 24 janvier 1934. BW=0.

On arrête la série de Novar après avoir injecté la dose totale de 6 gr. 15. Mis à l'Aquéritol, à la dose de 0 gr. 10 jusqu'au 4 avril 1934. Le nombre total des injections intra-musculaires est de 10. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 10 février 1934. Mal supporté. (Aucun renseignement précis.)

Novar 0 gr. 45 le 17 avril 1934+adrénaline par la bouche. (Quantité inconnue.)

Novar 0 gr. 45 le 25 avril 1934+adrénaline par la bouche.

Novar 0 gr. 45 le 2 mai 1934+adrénaline par la bouche. Immédiatement après l'injection, douleurs particulièrement violentes siégeant dans la région lombaire durant pendant une heure. En même temps crise nitritoïde typique avec rougeur de la face, larmoiement et vomissements. La rougeur de la face fait place à une pâleur très marquée avec ralentissement cardiaque et tendance à la syncope.

On fait 0 gr. 001 d'adrénaline par voie intra-musculaire. L'état du malade se rétablit un peu, mais avec anéantissement persistant. Nous lui administrons L gouttes du principe actif et 30 minutes après le malade peut quitter le service. Forte fièvre le soir

non mesurée au thermomètre, mais disparition le lendemain. On interrompt la série de Novar et on institue le traitement par le Bivatoï.

Observation 10. — Ch. V., 25 ans, garçon de café.

Chancre de la face inférieure du fourreau de la verge. Adénopathie inguinale. Ultra+++ 8 mars 1934. BW=+. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 8 mars 1934.

— 0 gr. 45 le 12 mars 1934.

— 0 gr. 60 le 15 mars 1934.

— 0 gr. 75 le 19 mars 1934. Le malade accuse une céphalée hémicranienne gauche violente avec insomnie, et la nuit, quelques nausées. La température prise par le malade est à 37°2.

Novar 0 gr. 75 le 24 mars 1934+L gouttes de principe actif, leuco-réaction positive, il existe un peu de tremblements. Le pouls avant l'injection était à 76, après la prise du principe actif, il monte à 92. Disparition de ces malaises.

Novar 0 gr. 90 le 30 mars 1934+L gouttes. Leuco-réaction positive. Pouls de 80 monte à 94. L'injection est bien supportée.

Novar 1 gr. 05 le 7 avril 1934+L gouttes. Pouls monte de 74 à 90. L'amélioration persiste.

Novar 1 gr. 20 le 14 avril 1934+L gouttes. Le pouls monte de 80 à 96.

Novar 1 gr. 20 le 22 avril 1934+L gouttes. Le pouls monte de 72 à 90.

Le malade grâce au principe actif a très bien supporté la série qu'on arrête à une dose totale de 7 gr. 20. La leuco-réaction fût toujours positive.

Observation 11. — F. V., 37 ans, boulanger.

Chancre érosif endopréputial avec adénopathie inguinale. Ultra=+. Syphilis contractée en 1926. Le malade reçoit une première série de novar de 8 injections à la dose de 5 gr. 70. BW=0. Ensuite, une série d'huile grise 6 injections à la dose totale de 0 gr. 60. Apparition d'un ictère qui guérit par 90 cachets de calomel à 0 gr. 01. Nouvelle série de novar de 5 grammes 70 en 7 injections. Nouvelle apparition de l'ictère qui guérit par 90 cachets de calomel. Ne vient plus jusqu'au 30 janvier 1930. Ce jour, le malade revient avec une leucoplasie commissurale. Les réflexes sont normaux, pas d'Argyl-Robertson. Troisième série de novar. Il reçoit 7 grammes en 8 piqûres, mais ne les supporte plus très bien. Il reçoit ensuite 15 injections de Muthanol et 3 grammes de iodure de

potassium par jour. Le 22 octobre 1931, le malade revient avec une pelade siégeant dans la région occipitale. La leucoplasie persiste. On lui fait une quatrième série de novar, mais on arrête à la cinquième piqûre à la dose de 2 grammes 40. car il fait une crise de paludisme. On lui fait 16 injections de Bivatol.

Le 14 mars 1933, le malade se présente avec une lésion erro-sive à fond diptéroïde datant de 2 jours, dans le sillon balano-préputial gauche et qui est parfaitement circulaire. A nouveau, un gros ganglion dur, mobile, non douloureux dans l'aîne gauche, entouré de trois petits ganglions ayant les mêmes caractères. L'ultra + + + (20 tréponèmes par champs microscopiques). BW=0. En conséquence, on lui fait une cinquième série de novar, on lui injecte 7 grammes 05 en 11 injections, que le malade à la fin supporte très mal. On lui fait 20 injections de Oleobi. Il est mis au repos. Un mois de Tréparsol à 0 gr. 75 par jour.

Le malade revient le 9 mars 1934. B.W=0. Le chancre est cicatrisé. Nous lui faisons la 7^e série de novar.

Novar 0 gr. 30 le 9 mars 1934.

— 0 gr. 60 le 14 mars 1934.

- 0 gr. 75 le 22 mars 1934. Le malade présente immédiatement après l'injection une hypersécrétion lacrymale avec rougeur de la face. Ce phénomène disparaît après 30 minutes. Quelques heures après une diarrhée séreuse apparaît avec nausées et anorexie qui durent deux jours. Le poulx qui avant l'injection était à 72 tombe à 64.

Novar 0 gr. 75 le 29 mars 1934+L gouttes du principe actif du Genêt. Le malade ne présente plus d'hypersécrétion lacrymale ni rougeur de la face. La diarrhée séreuse ne réapparaît plus, mais l'anorexie persiste, tandis que les nausées ont disparues. Leuco-réaction peu marquée. Le poulx avant l'injection était à 72 et monte après à 86.

Novar 0 gr. 90 le 5 avril 1934+LX gouttes de principe actif. La leuco-réaction est positive. Le poulx monte de 70 à 80, mais l'anorexie persiste et les nausées réapparaissent. Le malade ne vient pas pendant quinze jours et nous sommes obligés de refaire :

Novar 0 gr. 75+LX gouttes le 19 avril 1934. Leuco-réaction positive. Le poulx de 72 monte à 86. Aucun symptôme d'intolérance. Pour ne pas exposer le malade à des accidents, nous ne dépasseront pas la dose de 0 gr. 80.

Novar 0 gr. 75 le 26 avril 1934+L gouttes.

— 0 gr. 80 le 3 mai 1934+LX gouttes.

— 0 gr. 80 le 9 mai 1934+LX gouttes.

— 0 gr. 80 le 16 mai 1934+LX gouttes.

Nous arrêtons la série de novar après avoir fait 7 grammes 20. Nous avons atteint la dose utile sans avoir exposé le malade à

des accidents. Les injections de novar faites après avoir administré les L gouttes de principe actif ont toujours été bien supportées et la leuco-réaction fût toujours positive. Le malade est mis au repos.

Observation 12. — R., 2, 47 ans, sans profession.

Syphilis contractée en 1907. Mais fût insuffisamment traité. Le malade a reçu au total 6 injections de Salvarsan (606) et le reste de temps se traite par des pilules de Ricord et des iodures. Le malade a contracté le paludisme en 1905. Actuellement leucoplasie de la commissure gauche, cicatrice d'un chancre à la verge. Trémulations des paupières de la langue et des lèvres. Etat physique un peu bizarre et extrêmement émotif. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 10 mars 1934.

Novar 0 gr. 45 le 13 mars 1934. Quelques heures après, une diarrhée séreuse, des vomissements et une anorexie marquée s'installent. Dit avoir eu un peu de fièvre.

Novar 0 gr. 60 le 20 mars 1934+L gouttes de principe actif, leuco-réaction très marquée. Un tremblement généralisé de forte intensité apparaît. Le pouls de 74 monte à 96 pour retomber à 74, 5 minutes après la fin de l'injection. La diarrhée séreuse, les vomissements ainsi que l'anorexie disparaissent.

Novar 0 gr. 75 le 24 mars 1934+L gouttes. La leuco-réaction est très marquée, mais le tremblement devient de plus en plus fort et le malade obligé de se coucher dans le service. Son pouls monte de 72 à 92 et ne descend qu'après 15 minutes. Le malade a de véritables frissons avec claquement de dents et agitation croissante. Il s'agit d'un accès de paludisme. La température monte à 39°6; après trois heures, le malade se rétablit complètement et peut rentrer chez lui.

Novar 0 gr. 60 le 30 mars 1934. Nous ne lui donnons pas du principe actif par la bouche.

Le 5 avril 1934, le malade revient en disant qu'il a eu chez lui des vomissements accompagnés d'une céphalée violente. De plus, à l'examen, on constate au niveau des bras et des jambes, une éruption érythémateuse squameuse et prurigineuse. A cause de ces accidents, car il s'agit vraisemblablement d'une erythrodermie arsénicale, nous interrompons la série de novar à la dose totale de 2 grammes 70.

Observation 13. — M. A., 26 ans, femme de chambre.

Vient le 6 décembre 1933, pour roséole syphilitique et de nombreuses plaques muqueuses. BW=+++ . Mise au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 9 décembre 1933.

— 0 gr. 45 le 13 décembre 1933.

— 0 gr. 60 le 18 décembre 1933.

— 0 gr. 75 le 23 décembre 1933. La roséole est disparue et les accidents muqueux partiellement cicatrisés.

Novar 0 gr. 80 le 28 décembre 1933. La malade présente quelques accidents dont nous ne retrouvons pas l'observation.

Novar 0 gr. 90 le 2 janvier 1934+adrénaline par la bouche (quantité impossible à fixer).

Novar 0 gr. 80 le 9 janvier 1934+adrénaline.

— 0 gr. 80 le 20 janvier 1934+adrénaline.

— 0 gr. 80 le 30 janvier 1934+adrénaline.

BW=0. La malade est mise à l'Aquéritol. Elle reçoit 10 injections intra musculaires de 0 gr. 08 par semaine. On institue une deuxième série de novar.

Novar 0 gr. 30 le 4 mai 1934. Cette dose déjà est mal supportée. La malade se plaint de lassitude, anorexie légère.

Novar 0 gr. 45 le 11 mai 1934+XXX gouttes de principe actif. Pouls de 60 avant injection, monte à 62. Aucun incident.

Novar 0 gr. 45 le 22 mai 1934+XXX gouttes. Le pouls monte de 70 à 80. La malade supporte très bien cette dose.

Novar 0 gr. 60 le 30 mai 1934. Par mégarde, le principe actif du Genêt ne fût pas administré à la malade. Dix minutes après, l'injection de Novar une petite crise nitritoïde rouge avec vomissements, suivie d'une très légère pâleur de la face.

Nous lui faisons 0 gr. 001 d'adrénaline intra-musculaire. La malade se rétablit très vite et une demi-heure après elle quitte le service. Pendant 4 jours, il persiste un état nauséux avec quelques vomissements. Nous arrêtons le novar après la dose de 1 gr. 80 et on continue le traitement par le Bivato!,

Observation 14. — A. B., 24 ans, chauffeur de taxi.

Chancre du prépuce dururé de la grosseur d'une pièce de 50 centimes. Ganglions inguinaux durs roulant sous les doigts. Ultra= + + +. Mis au novarsénobenzol.

Novar 0 gr. 30 le 8 mai 1934.

— 0 gr. 45 le 11 mai 1934.

— 0 gr. 60 le 16 mai 1934. Après l'injection, le malade souffre d'une céphalée frontale violente, avec rougeur de la face, nausées et diarrhée intenses pendant deux jours.

Novar 0 gr. 75 le 22 mai 1934+L gouttes de principe actif. Avant l'injection, le pouls était à 70 et monte après l'injection à 82, avec leuco-réaction légère. Tous ces troubles se sont grandement améliorés.

Novar 0 gr. 90 le 29 mai 1934+L gouttes de principe actif du Genêt. Le pouls monte de 70 à 80. La céphalée revient.

Novar 0 gr. 90 le 5 juin 1934+LX gouttes. Le pouls de 68 monte à 86. L'injection est très bien supportée.

Novar 0 gr. 90 le 12 juin 1934+XL gouttes. Le pouls de 72 monte à 84. Bien supportée.

Novar 1 gr. 05 le 18 juin 1934+LX gouttes. Le pouls de 70 monte à 86. Bien supportée.

Novar 1 gr. 20 le 25 juin 1934+XL gouttes. Le pouls de 70 monte à 80. Le malade accuse une légère céphalée. Nous arrêtons la série après avoir fait la dose totale de 6 grammes 95.

Observation 15. — J. L., 26 ans, manœuvre.

Syphilis datant de 1930, insuffisamment traité. Le malade vient avec une poussée d'iritis, le 4 octobre 1933. Il reçoit 100 injections intra-veineuses de cyanure de mercure de 0 gr. 01, du 4 octobre 1933 jusqu'au 19 février 1934. Ensuite, il reçoit une série de 20 injections de Bivatol. Le malade est atteint d'une insuffisance mitrale très marquée et sa tension artérielle est de 9, comme maxima et 5 comme minima. A cause de sa cardiopathie, nous lui administrerons à chaque injection de Novar prudemment faite, le principe actif du Genêt.

Novar 0 gr. 15 le 9 mai 1934+XXX gouttes de principe actif du Genêt. Le pouls de 72 monte à 86. Pas de leuco-réaction.

Novar 0 gr. 30 le 12 mai 1934+XXX gouttes de principe actif. Pouls de 68 à 90.

Novar 0 gr. 45 le 14 mai 1934+XXX gouttes. Le pouls de 70 monte à 90.

Novar 0 gr. 60 le 17 mai 1934+XXX gouttes. Le pouls monte de 72 à 94.

Novar 0 gr. 75 le 24 mai 1934+XXX gouttes. Le pouls de 68 monte à 96. Nous ne dépasserons pas cette dose étant donné son faible poids corporel (52 kilos).

Novar 0 gr. 75 le 30 mai 1934+XXX gouttes. Le pouls monte de 78 à 90.

Novar 0 gr. 75 le 7 juin 1934+XXX gouttes. Le pouls de 70 monte à 86.

Novar 0 gr. 75 le 11 juin 1934+XXX gouttes. Le pouls de 66 monte à 90.

Novar 0 gr. 75 le 18 juin 1934+XXX gouttes. Le pouls de 68 monte à 92.

Novar 0 gr. 75 le 25 juin 1934+XXX gouttes. Le pouls de 70

monte à 96. Nous arrêtons la série à la dose totale de 6 grammes 10 de novar.

Nous avons administré à ce malade le principe actif du Genêt à balai préventivement en raison de sa lésion cardiaque et sa faible tension artérielle. Mais étant donné son faible poids corporel et l'état de misère physiologique, nous n'avons pas osé dépasser la dose de 0 gr. 75 de novar. Néanmoins, aucun accident ne fût à noter.

CINQUIEME PARTIE

Conclusions

Nous avons étudié, au cours de ce travail, l'application du principe vaso-constricteur du Genêt à balai au traitement de la crise nitritoïde. Nous pouvons résumer ce travail critique, expérimental et clinique dans les propositions suivantes :

1° L'action physiologique de la préparation du Genêt à balai est exactement superposable en tous points à celle de l'adrénaline, sauf une différence de pouvoir veino-constricteur, celui du Genêt à balai étant de beaucoup plus intense que celui de l'adrénaline.

2° L'action favorable du principe vaso-constricteur du Genêt sur la prévention de la crise nitritoïde s'explique pour les raisons suivantes :

A) Si on attribue la crise au pouvoir vaso-dilatateur direct du novarsénobenzol, le principe actif du Genêt à balai joue un rôle de vaso-constricteur et grâce à cette action il empêche la crise nitritoïde de se produire.

B) Si on admet que la crise nitritoïde est due aux lésions ou troubles fonctionnels du système neuro-végétatif provoqués ou réveillés par les injections de novarsénobenzol et aboutissant à l'excitation du para-sympathique, dans ce cas encore le principe actif du Genêt à balai, en excitant le sympathique, rétablit l'équilibre physiologique.

C) Si on considère que les injections de novarsénobenzol ou la syphilis ont lésé les capsules surrénales et diminué leur

sécrétions d'adrénaline, le principe adrénalinique du Genêt intervient pour combler cette déficience.

3°) Le pouvoir préventif de l'adrénaline « *per os* » est très faible, car son absorption par le tube digestif est à peu près nulle; au contraire, le principe vaso-constricteur du Genêt administré par la bouche n'est pas détruit au niveau de l'intestin et peut ainsi exercer une action préventive par cette voie.

4° La toxicité de l'adrénaline, établie par des recherches cliniques et physiologiques, ne fait pas de doute, tandis que la dose toxique de principe vaso-constricteur du Genêt n'est pratiquement jamais atteinte chez l'homme.

5° En raison de ces diverses particularités, le principe vaso-constricteur du Genêt, donné par la bouche avec toutes les précautions indispensables énumérées par nous, sera, dans la plupart des cas, avantageusement substitué à l'adrénaline et fera de la crise nitritoïde un phénomène d'une rareté extrême.

6° La préparation du Genêt à balai utilisée par nous doit être administrée à la dose de L gouttes, 5 minutes avant l'injection du novarsénobenzol, pour prévenir la crise nitritoïde et les autres signes d'intolérance vis-à-vis de la médication arsénicale.

M. LOEPER.

Vu, le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie,

CHARLETY.

SIXIEME PARTIE

Bibliographie

- ARLOING et LAUGERON. — Conditions et mécanisme de production des leucopénies dans les crises hémoclasiques en dehors du choc anaphylactique (*Académie de Médecine*, 17 oct. 1922).
- BARDIER et A. STILLMUNKES. — De la mort par l'Adrénaline au cours de l'anesthésie. Syncope cardiaque (*C. R. de la Soc. de Biol.* 1923, T. 87, p. 321).
- BERTIN et A. BERTON. — Crises nitritoïdes consécutives aux injections de Bismuth (*Paris médical*, n° 49, 3-8 oct. 1932).
- BIENVENU GEORGES. — Le choc hémoclasique au cours de la crise nitritoïde (*Thèse Médicale de Lyon*, 1921-1922).
- L. BINET, H. CARDOT et Mlle B. FOURNIER. — Splénocontraction et polyglobulie par l'Adrénaline et extrait de Genêt (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 4 mars 1927, T. 86, p. 521).
- L. BORY. — Urticaire pigmentaire ; crises nitritoïdes occasionnées par des applications cryothérapiques. (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphilis*, fév. 1927.)
- H. BUSQUET et CH. VISCHNIAC. — Présence d'un principe vasoconstricteur puissant dans le Genêt à balai (*C. R., de la Soc. de Biol.*, 25 nov. 1922, n° 87, p. 1116).
— Identité d'action cardio-vasculaire du principe actif du Genêt et de l'Adrénaline (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 11 déc. 1925, T. 93, p. 1434).
— Action constrictive du Genêt sur les veines. Son mécanisme direct et l'intervention d'un centre nerveux (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 17 juillet 1925, T. 93, p. 419).
— Contribution à l'étude des principes actifs du Genêt à balai (*Spartium Scoparium* L.) (*Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, n°s 8-9 août-septembre 1923).

- Tyramine et principe adrénalinique du Genêt à balai (*Progrès médical*, n° 52, 19 décembre 1931).
- Le principe vaso-constricteur du Genêt comme succédané non toxique de l'adrénaline (*Bul. Doct. en Pharm.*, n° 5, 1928).
- Sur le principe vaso-constricteur du Genêt et son action adrénalinique.
- BOUCHÉ et HUSTIN. — Le choc sérique léger chez l'homme (*Presse Médicale*, 1921).
- CAMUS et PAGNIEZ. — Relation entre la pression artérielle et la teneur du sang en leucocytes et hématies (*C. R. Soc. de Biol.*, 25 janv., 1908).
- COURTOIS, SUFFIT et GIROUX. — Mort subite à la suite d'une injection intra-veineuse de novarsénobenzol (*Gazette des Hôpitaux*, 23 janvier 1919).
- CHEINISSE. — Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes (*Presse Médicale*, 25 juin 1921).
- DANYSZ. — Propriétés physico-chimiques des arsénobenzènes (*Annales de l'Institut Pasteur*, T. 31, 1917).
- DANUL et POPPER. — La formule vasculo-leucocytaire après injection d'adrénaline (*Annales de Médecine*, nov. 1921).
- DARIER. — Deux cas de mort après des injections de néosalvarsan, avec enquête sommaire sur les cas analogues (*Soc. de Dermat. et Syphiligr.*, 1912).
- DORLENCOURT. — Etude pharmacodynamique de la résorption de l'adrénaline par les diverses voies de pénétration dans l'organisme et conclusions thérapeutiques (*Premier Congrès français de thérapeutique*, 23-25 oct. 1933, en *Presse Médicale*).
- DUPERIE, GADENUILLE et PAMPOUILLE. — Crise nitritoïde immédiate et erythrodermie desquamative chez un enfant de 9 ans, après injection sous-cutanée d'arsénobenzène. (*Soc. Méd. et Chirurg. de Bordeaux*, 11 janvier 1924).
- EMERY et MORIN. — Comment chasser les accidents de la médication arsénicale (*Bull. Méd.*, 22 et 25 juin 1921).
- M. ESCARTEFIGUE. — Crise nitritoïde blanche à forme suraiguë d'origine mercurielle (*Arch. de Méd. et Pharm. navale*, n° 122, janv. 1932).
- FLEIG. — La toxicité du Salvarsan (*Maloine*, 1914).
- FROHLICH et G. LOEWI. — *Archiv. f. exper. Pathol. und Pharmacol.*, 1910, T. 62, p. 159).
- FEUILLÉ. — Capsules surrénales et syphilis (*Bul. de la Soc. Médicale*, 1906).

- GAUCHET et GOUCHEROT. — Syphilis et capsules surrénales citées par Sergent (*de l'insuffisance surrénale*).
- GOUGEROT. — Crises nitritoïdes viscérales (*Paris Méd.*, 13 mai 1922).
- GOUGEROT et SICHÈRE. — Crise nitritoïde eczémateuse des mains (*Archives Dermato-syphil.*, mars 1930).
- GOUGEROT et BLUNL. — Crises nitritoïdes consécutives à des injections de vaccins antistreptococciques (*anaphylaxie aux vaccins*). (*Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syphil.*, n° 39, nov. 1932, p. 1342-1345.)
- J. GATE. — Oedème facial à répétition consécutive aux médications novarsénobenzoliques, puis bismuthiques successivement instituées (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syphiligraphie*, n° 39, nov. 1926 ; n° 33, p. 671-673).
- E. GLEY. — Du rôle des glandes surrénales dans l'action des substances vasoconstrictives. Les substances vasoconstrictives indirectes (*C. R., de l'Académie des Sciences*, 1914, T. 98, pr 21.008).
- GLEY. — La physiologie des surrénales et la sécrétion d'adrénaline (*Revue de Médecine*, 1923).
- GLASER. — Le reflexe vague abdominal dans la vagotonie (*Méd. Klin Zeitschrift*, 12 mars 1922, *analyse in Presse Med.*, 2 sept. 1922).
- GAUTRELET. — Réactions vasculo-nerveuses après l'injection de peptone et d'un complexe colorant (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 nov. 1921).
- GARRELOU et SAUTENOISE. — Variations leucocytaires du choc peptonique et modifications du système nerveux organo-végétatif (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 nov. 1921.)
- GASTON PAUL. — Les accidents des arsénobenzols (*Bull. Méd.*, 30 oct. 1920).
- RAYMOND-HAMET. — Sur un nouveau cas d'inversion des effets adréaliniques (*C. R. de l'Académie des Sciences*, T. 180, p. 2074).
- B. A. HOUSAY et E. A. MOLINELLI. — Action de la nicotine, de la cystisine, de la lobeline, de la conicine, de la piperidine et diverses bases d'ammonium sur la sécrétion d'adrénocline (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1925, T. 93, p. 1124).
- IETTOT. — *Thèse médicale de Lyon*, 1921.
- JEANSELME et TOURRAINE. — Le salvarsan dans l'organisme (*Gazette des Hôpitaux*, 12 déc. 1911).
- JUSTER. — Le facteur sympathique de la crise nitritoïde. Crise vagotonique (*Paris-Médical*, 11 août 1923, n° 32, p. 117).
- JUSTER et BALALIAN. — Du mécanisme physiopathologique de la crise nitritoïde (*Revue de Médecine*, 1923, n° 6.)

- A. JORDAN. — Nitritoïde Crisen. (*Zentralblatt für Haut und Geschlechtskrankheiten*, 15 janv. 1930, n° 32, p. 313-318).
- JEANSELME et POMARET. — Etude expérimentale des phénomènes de chocs produits par les arséno et novarsénobenzènes (*Acad. de Méd.*, 1921, n° 6).
- KOPACZEWSKI. — Les phénomènes de choc par contact (*Revue de Médecine*, 1922, n°s 3-4).
- LAFONT HENRY. — Contribution à l'étude pathogénique des crises nitritotoïdes (*Leurs rapports avec les troubles endocriniens*). (Thèse Méd. de Paris, 1923).
- LACAPERE. — Sur les causes probables des accidents du Salvarsan (*Bull. de la Soc. de l'Internat*, fév. 1912.)
- LEREDDE. — Pathogénie des accidents des arsénobenzènes et mécanisme de l'apoplexie séreuse. (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et Syphil.*, 8 mai 1919.)
— Les causes et la prophylaxie des accidents mortels par l'arsénobenzol. Amendement aux conclusions de Gaston. (*Bull. Soc. Méd. de Paris*, 14 mai 1920.)
— Sur quelques accidents bénins, graves et mortels, dus à l'arsénobenzol (*Journal des praticiens*, 18 janv. 1913). (*Bul. de la Soc. de Dermat. et Syphil. commun*, 1914).
- LEREDDE et DROUET. — La crise hémoclasique (nitritoïde) de l'arsénobenzol (*Gazette des Hôpitaux*, 16 déc. 1920).
- LEFÈVRE GASTON. — Contribution à l'étude des phénomènes consécutifs aux injections intraveineuses dans le traitement de la syphilis (Thèse de Médecine, Paris, 1910).
- LÉOPOLD LEVI. — Accidents de l'arsénobenzol et instabilité thyroïdienne (*Bulletin de la Soc. Méd. de Paris*, 8 octobre 1910).
- GEORGES LEVY, JUSTER et LAFONT. — Troubles endocriniens et crises nitritoïdes (*Annales des mal. vénériennes*, fév. 1923).
- LORTAT-JACOB. — En discussion du rapport Gaston (*Bulletin Soc. Méd. de Paris*, 26 juin 1920).
— Pathogénie de certains accidents « imputables à l'état antérieur » lors de l'emploi des arsénobenzols par voie intraveineuse. Quelques facteurs de l'intolérance (*Progrès Médical*, 17 juillet 1920).
- A. G. LEVY. — Sudden Death under light chloroform anesthesia Journal of physiology 1911, T. 43, In Proceeding of Royal Society, p. 19.
- LEVY-FRAUHET et JUSTER. — Le syndrome endocrino-sympathique de la pelade (*Presse Médicale*, 4 octob. 1922).
- MILIAN. — L'Administration de l'Adrénaline (*Paris Médical*, 2 fév. 1918).

- Etat actuel de la question des arsénobenzols (*Paris Médical*, 5 avril 1919. T. 31, p. 261).
- Les morts du 606 (*Paris Médical*, mars 1912).
- Les petits signes de l'intolérance au 606 (*Paris Médical*, 2 nov. 1912).
- Absence de sensibilisine anaphylactisante dans les accidents du novarsénobenzol (*Paris Médical*, 8 mai 1920).
- L'adrénaline hypotensive (*Paris Médical*, 18 déc. 1921).
- L'arsénobenzol, erythèmes et rubéole (*Paris Médical*, 11 août 1917, p. 131).
- Le néosalvarsan (*Paris Médical*, 18 mai 1912, p. 610).
- Discussion de la communication de M. Leredde, sur le mécanisme des petits accidents du Salvarsan et du Néosalvarsan (*Bull. de la Soc. Franç. de Dermat. et de Syphil.*, 6 février 1913).
- La crise nitritoïde et l'apoplexie séreuse du Salvarsan peuvent être empêchées et guéries par l'Adrénaline (*Bull. de la* — Crise nitritoïde localisée à la région oculo-pulbérale (*Revue française de Dermat. et Vénéréologie*, fév. 1930).
- Sequelles des crises nitritoïdes (*Revue française de Dermat. et Vénéréologie*, fév. 1930).
- Apoplexie séreuse arsénicale (*Acta derm. vénér.* Sept. 1928, p. 149-154).
- Le traitement préventif et curatif de la crise nitritoïde (*Presse Méd.*, 13 août 1921 et *Ann. des Mal vén.*, janv. 1921).
- Les intolérants du 606 (*Soc. de dermat.*, 8 oct. 1912).
- MILIAN et SAUPHAR. — Le poulx pendant l'injection de 606 (*Soc. de dermat.*, juin 1912).
- MILIAN et WAHL. — Crise nitritoïde guérie par le Cyanure de HG, urticaire-infectieux (*Bull. de Soc. franç. de dermat. et Syphil.*, déc. 1916, p. 733, 737).
- MILIAN, GIRAULD et DURET. — Toxicité du Nosalvarsan (*Bull. de Soc. franç. de dermat. et syphil.*, 6 mai 1913).
- MELAMET. — Accidents des arsénobenzènes. Essai de pathogénie (*Soc. Méd. de Paris*, 25 fév. 1922).
- MASSIAS. — Crise nitritoïde et erythrodermie après injection d'acetylarsan (*Gazette hebdomadaire des Sciences Méd. de Bordeaux*, 23 juin 1910, n° 25, p. 394).
- J. B. MANERU. — Crises nitritoïdes bismutiques (*Clinica y Laboratorio* déc. 1919, n° 84).
- M. MILBRAUDT. — Zur Aetiologie und therapie der nitritoïdes Krisen und der Salvarsan-dermatitis (*Münchener Medizinische Wochenschrift*, 30 oct. 1931, n° 99, p. 1860).

- MILIAN. — A propos de la mort par œdème aigu du poulmon à la suite du 914 (*Soc. de dermatologie*, 1930).
- R. MICHEL. — Contribution à l'étude de la leucocythose digestive et des variations leucocythaires chez l'enfant (*Thèse Paris* 1921-1922).
- J. NICOLAS. — Considération sur la direction générale du traitement de la syphilis (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1921).
- I. NICOLAS et F. LEBEUF. — Deux cas de crise nitritoïde d'origine bismuthique (*Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syphil.*, Déc. 1926).
- I. NICOLAS, F. LEBŒUF et H. MOLLARD. — Sur quelques accidents inédits de la chrysothérapie (une crise nitritoïde et des nouvelles localisations tuberculeuses). *Bull. de la Soc. franç. de Dermat. et de Syphil.*, réunion dermat. Lyon, juillet 1932, p. 874).
- POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénothérapies (*Thèse Paris*, 1920).
— Crise nitritoïde chez le chien (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 30 avril 1921).
- PEYROT. — Crise nitritoïde au cours d'un traitement bismuthique (*Marseille Médical*, 5 avril 1929, n° 10, p. 497).
- OUEYRAT. — Insuffisance surrénale et Salvarsan (*Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1916).
- RAVAUT. — Les accidents produits par les novarsénobenzènes (*Annales de Dermat. et Syphiligraphie*, 1921, p. 494).
- RAVAUT et WEISSENBAACH. — Phénomène d'intolérance aux novarsénobenzènes rappelant le choc anaphylactique (*Gazette des Hôpitaux*, 14 fév. 1911).
— Accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzènes. Leur comparaison avec la crise anaphylactico-homorale spéciale (*Soc. Méd. des Hôp.*, 17 nov. 1911).
- ROSEN, MULLER et MYERS. — Etudes sur la crise nitritoïde après injection intraveineuse des arsénicaux (*Arch. of dermat. and syphil.*, sept 1924, n° 3).
- H. ROSELLO. — Action de l'hyperpnée sur les crises nitritoïdes (*Presse Méd.*, 21 août 1929).
— Accion de la chierpernea sobre las crisis nitritoïdes (*Annales de la fac. de Méd.*, Montevideo, mai-juin 1928).
- RICHAULT Pierre. — Le principe vaso-constricteur du Genêt utilisé comme hémostatique en stomatologie (*Thèse Paris*, 1928).
- A. SERAZY. — Le domaine de l'insuffisance surrénale aiguë (*Revue de Médecine*, 1923).
- STENHOUSE. — Philos. Trans. 1851, n° 2, p. 422.

- HANS SCHMALFUS et Alfred HEIDER. — *Biochemische Zeitschrift*, 1931, T. 236, p. 226.
- SERGENT. — Débilité surrénale et accidents consécutifs aux injections de Salvarsan (*Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1914).
- TIFFENEAU. — Adrénaline et succédanés (*Premier Congrès Français de Paris*, 23-25 oct. 1933, *in Presse Médicale*, 1933).
- TOURAINE et LEPAGNOL. — La crise hypotensive dans le traitement arsénical de la syphilis. (*La Médecine*, nov. 1919).
- A. TOURNADE, H. HERMANN et G. SEVENET. — Action hyperglycémisante de l'extrait de Genêt en injection intraveineuse (*C. R. de la Soc. de Biol.* 1928, T. 98, p. 489).
— Sur l'action pharmacodynamique de l'extrait de Genêt de Busquet et Vischniac (*C. R. de la Soc. de Biol.*, n° 7, T. 98, n. 491).
- M. C. TAINTER et D. K. CHANG. — (*Journal of pharmacology*, T. 30, p. 193).
- TINEL et SAINTENOISE. — Variations de la formule leucocythaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates (*C. R. Soc. de Biol.*, 1921, n° 29).
- TOURNADE et CHABROL. — L'Adrénalinémie (*Revue de Médecine*, 1923).
- A. VALEUR. — (*C. R., Acad. des Sciences*, 1^{er} juillet 1918.)
— (*C. R. des Sciences*, 1918, T. 167, p. 163).
-

Plan

INTRODUCTION	11
--------------------	----

PREMIERE PARTIE

Etude du principe vaso-constricteur du Genêt à balai

1° Historique	13
2° Méthode de recherche	13
3° Préparation	14
4° Nature chimique	15
5° Etude physiologique	17
6° Analogie pharmacodynamique du principe Vaso-constricteur du Genêt et de l'Adrénaline	21

DEUXIEME PARTIE

Etude clinique de la crise nitritoïde

1° Description de la crise nitritoïde	27
2° Théories pathogéniques	28
3° Considérations cliniques sur la crise nitritoïde	33
4° Considérations sur l'action préventive de l'Adrénaline par la bouche sur la crise nitritoïde	39

TROISIEME PARTIE

Etude expérimentale et thérapeutique du Genêt à balai appliqué au traitement de la crise nitritoïde

1° Expérimentation	43
2° Thérapeutique	46

QUATRIEME PARTIE

Observations	49
--------------------	----

CINQUIEME PARTIE

Conclusions	63
-------------------	----

SIXIEME PARTIE

Bibliographie	65
---------------------	----

